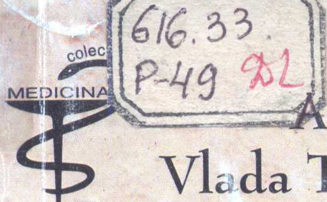



Angela Peltec
Vlada Tatiana Dumbrava

# Infecția Helicobacter pylori



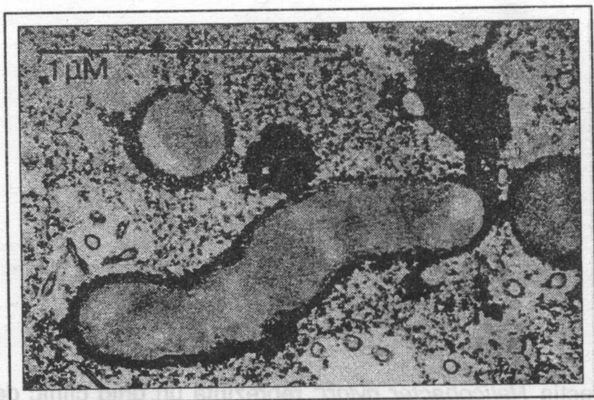

Causa Mundi





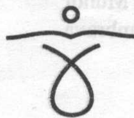

Angela Peltec
Vlada Tatiana Dumbrava

# Infecția Helicobacter pylori






Causa Mundi



Cartea a fost aprobată de către Comisia Metodică de Profil Medicina Internă a USMF „N. Testemiţanu" şi de către Comisia de Experţi a Ministerului Sănătăţii al Republicii Moldova şi recomandată pentru editare

*Cartea este editată cu sprijinul firmelor farmaceutice Berlin-Chemie Menarini Group, Janssen Cilag, Yamanouchi, KRKA*

„Infecţia *Helicobacter pylori*" reprezintă un ghid clinic destinat unei din cele mai actuale probleme a gastroenterologiei. Este recomandată medicilor de familie, medicilor internişti şi gastroenterologi.

Autori: *A. Peltec, V. T. Dumbrava*
Format: 84x108/32
Tiparul executat la GRAFEMA LIBRIS



CZU 616.8:616.33(075.8)
P49
ISBN 9975-9762-8-X

*Cu mari mulțumiri*
*și adânc respect*
*familiilor noastre.*

*Angela Peltec*
*Vlada Tatiana Dumbrava*

# Cuprins

# Prefață

Seria medicina s-a îmbogățit cu un nou manual clinic *"Infecția Helicobacter pylori"* sub redacția doamnei profesor doctor Dumbrava Vlada Tatiana și doctor Peltec Angela. Binevenită și necesară, monografia despre Helicobacter pylori aduce în atenția tinerilor medici și nu numai, date privind această bacterie „spiralată", descrisă de Bizzazero încă din 1893, dar care a făcut „carieră" în ultimii 20 ani, odată cu experimentul făcut de Warren și Marshal, care a demonstrat „pe viu" rolul Helicobacter pylori în afecțiunile gastrice și care le-a permis publicarea primelor rezultate privind existența bacteriei Campylobacter pylori la nivelul mucoasei gastrice, implicarea ei în geneza unor boli gastroduodenale. Corelația stabilită de Warren și Marshal a declanșat o avalanșă nemaiîntâlnită de investigații clinice și experimentale, care au furnizat informații tot mai convingătoare pe măsură ce tehnicile de identificare a infecției au fost mai exacte. Gastroenterologia modernă nu a cunoscut nici o altă descoperire de răsunet ca stabilirea relației cauzale dintre infectarea cu Helicobacter pylori și patologia gastrică și duodenală.

Autorii acestei monografii și-au propus și au reușit să aducă la zi cunoștințele despre Helicobacter pylori și implicațiile acesteia în patologia digestivă, să ne familiarizeze cu metodele de diagnostic folosite curent în asistența medicală primară sau în centrele specializate, precum și modalitățile actuale de tratament în scopul eradicării Helicobacter pylori. Era necesară și poate venise momentul ca o astfel de monografie să apară pentru a face cunoscut lumii medicale tot ce este nou în legătură cu Helicobacter pylori și patologia digestivă și cine știe, poate într-o viitoare monografie autoarele se vor referi și la implicațiile Helicobacter pylori în afecțiunile extradigestive.

Această bacterie „spiralată" a reușit în ultimii 20 de ani să „mobilizeze" întreaga lume medicală pentru a-i descifra „misterele", iar entuziasmul inițial nu pare a fi scăzut, ci din contră, și asta pentru că infecția cu Helicobacter pylori este extrem de frecventă interesând mai mult de jumătate din populația globului; prevalența infecției este diferită de la o țară la alta fiind crescută în țările slab dezvoltate și redusă în țările cu nivel economic ridicat.

Monografia de faţă se adresează unei palete largi de cititori din lumea medicală, de la studenţi la medici de familie şi specialişti din diverse domenii, punând la dispoziţie un material concis, dar actual privind infecţia cu Helicobacter pylori.

Scrisă într-o manieră clară şi sistematizată consider că este binevenită şi va răspunde la multe întrebări, apariţia ei bazându-se pe experienţa acumulată de autoare prin cercetările proprii, dar şi prin asimilarea literaturii de specialitate.

Prof. Dr. *Mărioara Stan*
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr.T.Popa" Iaşi

# Cuvânt înainte

Apariţia ghidurilor clinice în practica medicală a adus la îmbunătăţirea semnificativă a instruirii continue a medicilor practicieni. Această carte reprezintă rezultatul eforturilor substanţiale de expunere a cunoştinţelor contemporane referitor la infecţia *Helicobacter pylori* într-o formă de ghid practic. Materialul incorporează ultimele date ştiinţifice relevante pentru practica medicală zi de zi.

Simptomatologic dispeptică afectează în jur de 40% din populaţia adultă. Mai mult de jumătate din pacienţi se autotratează posibil prin intermediul farmacistelor, aproximativ unul din patru pacienţi ajung la consultaţie la medicii de practică generală. Toate cele expuse reflectă importanţa cunoştinţelor în problema dată pentru medicii de familie.

În înţelegerea noastră rolul infecţiei *Helicobacter pylori* în patologia umană nu este definitiv stabilit. Probabil nu există o altă patologie decât ulcerul peptic, în care management-ul s-a schimbat atât de dramatic în ultimele decenii. Descoperirea *Helicobacterului pylori* şi elucidarea rolului ei în etiologia ulcerului gastric şi duodenal a revoluţionat examinarea acestor condiţii patologice.

Gastroenterologia modernă se dezvoltă cu o viteză maximă şi asigură apariţia noilor metode de diagnostic şi tratament, care necesită o implementare rapidă pentru îmbunătăţirea calităţii serviciilor medicale.

Am încercat să adunăm evidenţele despre rolul Helicobacterului pylori în geneza ulcerului peptic şi se prea poate cancerului gastric. Am descris cum poate fi identificat şi eradicat acest microorganism, cât mai eficient.

În aceste condiţii, sperăm că această carte va fi un ajutor pentru medicii practicieni, în special pentru medicii de practică generală şi medicii rezidenţi.

*Autorii*





## Angela Peltec

Asistent universitar al catedrei Boli interne Nr4, USMF „Nicolae Testemiţanu", medic specialist gastroenterolog, de prima categorie, Spitalul Clinic Republican, Chişinău, Republica Moldova. Specializarea în gastroenterologie şi hepatologie o efectuează în Centrul Naţional de Gasroenterologie şi Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti, România. Susţine teza de doctor în medicină "Studiului comparativ al tratamentului gastritelor cronice Helicobacter pylori pozitive" la Universitatea de Medicina şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti, România în 2001. Alte arii de interese includ epidemiologia infecţiei H.pylori, cost-eficienţa eradicării H.pylori.

## Vlada Tatiana Dumbrava

Profesor universitar, doctor habilitat în ştiiţe medicale şef al catedrei Boli Interne nr. 4 , USMF „Nicolae Testemiţanu", Gastroenterolog principal al Ministerului Sănătăţii, Republica Moldova. Preşedintele societăţii naţionale de gastroenterologie, hepatologie şi medicină ecologică „Hepatec". Aria de interese ştiinţifice în gastroenterologie include eradicarea Infecţiei Helicobacter pylori în prezenţa sindromului de citoloză din cadrul diferitor hepatopatii, BRGE şi eradicarea infecţiei H. Pylori, dispepsia funcţională şi H.pylori. Baza clinică a Doamnei profesor este Clinica de Hepatologie şi Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican, Chişinău, Republica Moldova.

## Cifrul nivelelor de evidenţă şi gradelor de recomandare. Nivele de evidenţă

| | |
|---|---|
| $1^{++}$ | Meta-analiza de calitate înaltă, revista literară sistematică a studiilor controlate randomizate (SCR) sau SCR, cu un risc foarte mic de prejudecată |
| $1^{+}$ | Meta-analiza bine condusă, revista literară sistematică a SCR sau SCR cu un risc mic de prejudecată |
| $1^{-}$ | Meta-analiza şi SCR cu risc mare de prejudecată |
| $2^{++}$ | Revista literară sistematică de calitate înaltă a studiilor caz-control sau studiilor de cohortă. Studiile caz-control sau de cohortă de calitate înaltă cu un risc foarte mic de prejudecată şi probabilitatea înaltă că relaţiile sunt cauzale |
| $2^{+}$ | Studiile caz-control sau de cohortă bine conduse cu un risc mic de prejudecată şi probabilitate moderată că relaţiile sunt cauzale |
| $2^{-}$ | Studiile caz-control sau de cohortă cu un risc înalt de prejudecată şi probabilitatea semnificativă că relaţiile nu sunt cauzale |
| 3 | Studiile non- analitice, de exemplu cazuri clinice, serie de cazuri |
| 4 | Opinia experţilor |

## Grade de recomandare

Gradele de recomandare se găsesc în relaţii strânse cu evidenţele pe care sunt bazate. Ele nu reflectă importanţa clinică a recomandărilor

| | |
|---|---|
| A | Cel puţin o meta-analiză sistematică sau revista literară sistematică a studiilor controlate randomizate (SCR) sau SCR apreciat de nivelul $1^{++}$, care sunt direct aplicabile pentru populaţia ţintă<br>sau<br>evidenţe ce conţin studii apreciate de nivelul $1^{++}$, direct aplicabile pentru populaţia ţintă şi care demonstrează rezultate consistente |

**B** Evidențe ce conțin studii apreciate de nivelul $2^{++}$, direct aplicabile pentru populația țintă și care demonstrează rezultate consistente
sau
evidențe extrapolate din studiile apreciate de nivelul $1^{++}$ sau $1^{+}$.

**C** Evidențe ce conțin studii apreciate de nivelul $2^{+}$, direct aplicabile pentru populația țintă și care demonstrează rezultate consistente
sau
evidențe extrapolate din studiile apreciate de nivelul $2^{++}$

**D** Evidențe de nivelul 3 sau 4
sau
extrapolarea evidențelor apreciate de nivelul $2^{+}$.

## Un punct de vedere al practicei utile

✓ recomandări bazate pe experiența clinică a autorilor ghidului

# CAPITOLUL I
# Patofiziologia

Anul 1983 prezintă o importanța istorică pentru gastroenterologie. În acest an *Warren* şi *Marshall* publică primele rezultate cu privire la "redescoperirea" unor bacterii spiralate pe piesele de biopsie gastrică. Bacteriile proveneau de la bolnavii cu gastrită cronică activă. În aceeaşi lucrare autorii stabilesc pentru prima dată relația patogenică „bacterie–gastrita cronică". Întrucât la microscopia optică bacteria seamănă cu unele specii din genul *Campilobacter*, provizoriu a fost numită **Campylobacter-Lyke**. Din cauza că bacteria în cele mai dese cazuri se identifică în antrumul gastric, *Warren şi Marshall* au propus numele de **Campylobacter Pyloridis**, care şi a fost acceptat în 1985. În anul 1987 *Marshall* a revizuit numele de specie şi bacteria a fost numită **Campylobacter Pylori** (*Hartman şi Von Greevenitz* au constatat că epitetul *Pyloridis* este incorect din punct de vedere lingvistic).

Cercetările biochimice, ultrastructurale şi genetice au produs o nouă revizuire, de data aceasta, a numelui de gen a bacteriei. În 1989 bacteria este numită **Helicobacter Pylori** (Hp). Deşi de la descoperirea microorganismului au trecut numai 22 de ani, Helicobacter pylori a făcut cea mai mare "carieră" din istoria medicinii, fiind cercetată în toate țările lumii, schimbând concepții patogenice şi strategii terapeutice, care păreau de nezdruncinat[3].

Infecția H.pylori este similară infecției *Mycobacterium tuberculosis* sau *Treponemei palidum*. Toate trei au o perioadă asimptomatică lungă şi 60-70% din pacienții infectați trăiesc cu minimul de disconfort în ciuda absenței tratamentului [113]. Infectarea cu H.pylori are loc în cele mai dese cazuri în copilărie, dar în contrast cu infecțiile asimptomatice ca *M. Tuberculosis* sau *T. Pallidum*, infecția H. pylori este persistent contagioasă.

## *I.1 Epidemiologia*

Infecția H.pylori este larg răspândită în toată lumea, dar totuşi este mai frecventă în țările slab dezvoltate economic, unde prevalența la adulți este în jur de 80-90%, în timp ce în țările dezvoltate

este mai mică de 40%[116]. În Republica Moldova prevalența infecției H.pylori este de 74% [238].

În țările dezvoltate prevalența infecției diferă în dependență de vârstă. În Suedia se observă creşterea prevalenței de la 10% la pacienții tineri (20-29 ani), ajungând la 40-50% la pacienții în a şaptea decadă a vieții (Figura 1)[280]. Creşterea standardelor de viață, îmbunătățirea situației sanitare, începând din secolul XIX, este asociată cu diminuarea ratei de infectare.

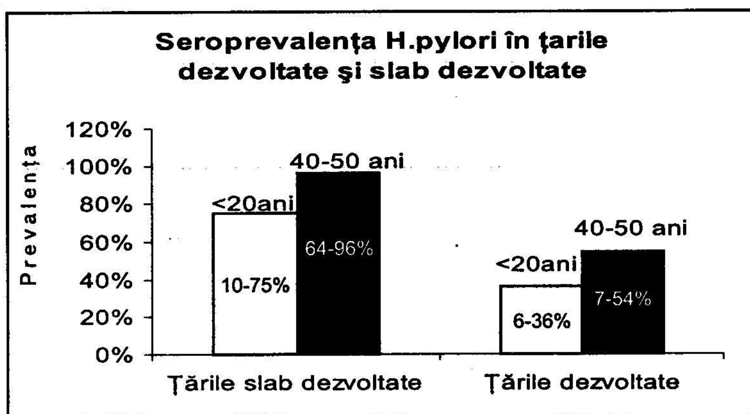



**Figura 1. Adaptat din Heatley. Helicobacter pylori and Gastrointestinal Disease; Oxford, UK. Blackwell Scientific Publication**

Cel mai important factor de risc al infectării cu H.pylori este absența condițiilor sanitare adecvate. Infecția este mai puțin caracteristică pentru populația din păturile sociale medii şi superioare. Toate situațiile care presupun condiții igienice proaste, aşa ca administrarea apei potabile necalitative, contactul strâns între membrii comunității (împărțirea patului cu alți membri ai familiei, azilurile pentru oamenii cu handicap, spitalizarea de lungă durată în cazuri de boli cronice, casele pentru copii) şi condițiile de trai mizerabile sunt importanți factori de risc pentru dezvoltarea infecției Helicobacter pylori[85].

În țările dezvoltate reinfectarea după o eradicare eficientă este un eveniment rar şi incidența este mai mică de un procent pe an, dar este mai mare la copii. Două studii efectuate în țările slab

dezvoltate (Mexic şi Peru) raportă că rata de reinfectare este de 3,2% şi 7,6% pe an respectiv[170,283]. Aceste date reflectă că în ţările slab dezvoltate pacienţii după eradicare sunt expuşi la multiple surse de infectare.

Modul de transmitere al H.pylori este necunoscut, dar datele epidemiologice raportă importanţa căilor fecal-orale, oral-orale sau gastro-orale (prin contact cu conţinutul gastric în timpul vomei), calea de infectare în unele ţări este apa. Două studii independente din Taiwan consideră că transmiterea prin calea fecal-orală nu este cea mai importantă [53,328]. Cercetătorii canadieni raportează că transmiterea oral-orală mai des se efectuează de la mamă la copil[275]. Administrarea apei de fântână sau de izvor reprezintă un factor de risc pentru infectarea cu H.pylori[148]. În prezent singura sursă naturală, acceptată de toţi cercetătorii, este omul infectat (bolnav sau purtător asimptomatic), dar există opinii, care sugerează posibilitatea apariţiei unei surse naturale de infecţie şi la animale.

## *I.2. Infecţia Helicobacter pylori şi leziunile morfologice*

Infecţia H.pylori este considerată un factor etiologic principal al gastritei cronice. La microscopia optică apare un germen gram negativ, spiralat, localizat în criptele gastrice, pe suprafaţa epiteliului sub stratul de mucus aderent. Lungimea bacteriei este de 2-3, iar diametru de 0,5 μ[4]. (Figura 2).

La microscopia electronică bacteria are forma de S, U sau cocoidă, cu 2-6 flageli localizaţi unipolar. Helicobacter pylori reprezintă un nou gen de bacterii, ce cuprinde mai multe specii[250]. Rezistenţa bacteriei la injuria agresivă a stomacului se datorează activităţii ureazice (ureaza - ferment bacterian care hidrolizează ureea în amoniac, crescând pH spre valori alcaline[128,244]). Bacteria se dezvoltă într-un mediu ce conţine 5% oxigen şi este distribuită în toate zonele stomacului[237]. Extragastric colonizează insulele de metaplazie gastrică din duoden, esofag şi diverticulul Meckel (în zone cu metaplazie gastrică).

Există două ipoteze, care încearcă să explice cauzele colonizării Hp numai în epiteliul gastric. Una din ele presupune existenţa unor receptori specifici, care sunt situaţi pe suprafaţa celulelor epiteliului

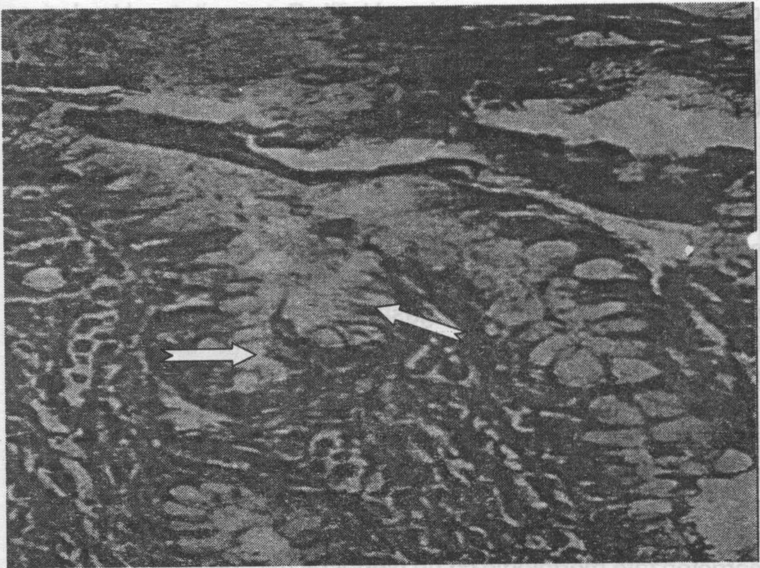


**Figura 2. Gastrita cronică moderat activă cu infecția Hilocabacter pylori (+++)**

*Săgețile albe – H.pylori în criptele gastrice.*

(colorația Gimenez, obiectiv x 40, Laboratorul Histopatologic, Centrul de Gastroenterologie, Institutul Clinic Fundeni Dr. Becheanu G).

gastric. În stomac receptorii sunt distribuiți neuniform (domină în antrum față de corpul şi fundul gastric), ce explică colonizarea preferențială a antrului gastric. O altă ipoteză sugerează, că mediul creat de glicoproteinele mucusului gastric este favorabil pentru dezvoltarea bacteriei. În acelaşi timp bila inhibă dezvoltarea bacteriei. La bolnavii cu reflux biliar bacteria a fost identificată mai rar.

Este de remarcat, că Hp este un parazit cu capacități adaptive excepționale. Hp persistă în mediul agresiv al stomacului, în ciuda răspunsului umoral şi celular viguros, îndreptat împotriva lui. Contactul permanent cu conținutul gastric duce la adaptarea bacteriei în acest mediu riguros. Prezența regiunilor extrem de variabile în genele care codifică structura de suprafață a permis bacteriei să evite răspunsul imun al gazdei. Au fost identificate gene, care codifică proteinele implicate în procesele metabolice cu folosirea $Fe^{+3}$, indicând rolul

crucial al $Fe^{+3}$ în supraviețuirea Hp[201]. Patogenitatea H.pylori se caracterizează prin motilitatea activă a bacteriei în mucusul gastric vâscos, producerea şi eliberarea ureazei şi altor enzime, citokine şi toxine, capacitatea excepțională de aderare pe epiteliul gastric.

### I.2.1 ADERAREA H. PYLORI DE MUCOASA GASTRICĂ

Au fost identificați diferiți factori de colonizare şi virulență, care sunt importanți pentru patogeneza infecției Hp. Aderarea Hp de epiteliul gastric este esențială pentru colonizare şi absolut necesară pentru inducerea gastritei. Aderarea bacteriei asigură contactul strâns cu mucoasa gastrică[228] şi țintirea toxinelor produse de Hp, direct pe epiteliul gazdei.

Studiile *in vitro* au arătat că aderarea de epiteliu este necesară pentru inducția şi eliberarea citokinilor inflamatorii[62,63,64,87,271]. Multe studii arată o asociere strânsă între numărul bacteriilor aderate şi severitatea histologică a gastritei [44,51,76,126,142,261]. Aderarea H.pylori de mucoasă este implicată în formarea leziunilor de ataşare, caracterizate morfologic ca un piedestal mic, de 5nm, cu legătură strânsă între bacterie şi suprafața celulară (Figura 3). Aderarea bacteriană nu se consideră ca un eveniment izolat, ci este un proces complex, care implică chemotaxisul şi motilitatea[171]. Multiple flagele şi morfologia spiralată asigură H.pylori o mobilitate eficientă. După penetrarea stratului de mucus aderent, chemosensibilitatea reglează aderarea bacteriană. Aderarea strânsă induce producerea citotoxinelor şi rar invazia în celula de bază [257].

Aderarea este în general asociată cu afectarea microviliilor şi alterarea elementelor citoscheletului (distorsiunea membranelor plasmatice, degradarea granulelor de mucus, diminuarea glicoproteinelor cu apariția vacuolelor intracitoplasmatice şi fagolisosomelor).

### I.2.2 COLONIZAREA BACTERIANĂ

H. pylori penetrează stratul de mucus aderent şi aderă pe suprafața epiteliului gastric. Bacteria parțial distruge structura gelului de mucus fără de a compromite învelişul protector, care prezintă ambianța protectoare şi pentru H.pylori (după colonizare)[214]. Bacteria se leagă cu glicoproteinele şi glicolipidele de pe

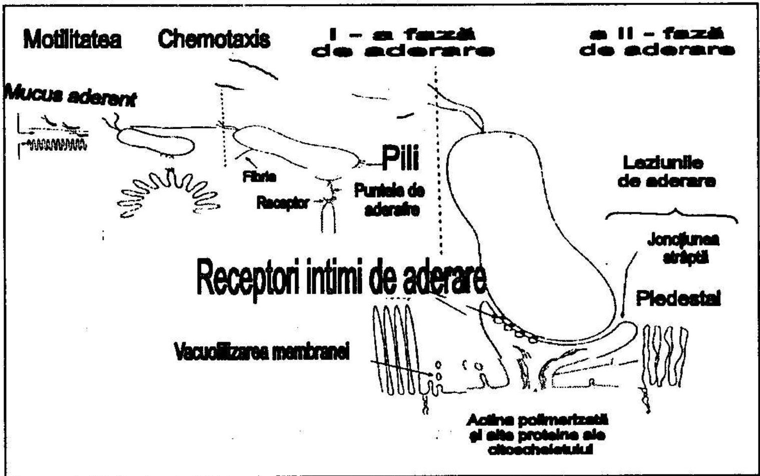



**Figura 3. Diagrama proceselor implicate în aderarea H.pylori de mucoasa gastrică**

**(Adaptat din. Logan R.P. Adherence of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 (suppl.1): 3-15).**

suprafaţa celulei epiteliale şi interacţionează cu Ag Lewis al grupului sangvin, care se găseşte în stratul de mucus aderent şi pe suprafaţa epiteliului. După distrugerea celulei gastrice cu amoniu şi toxină vacuolizantă, Hp colonizează matrixul extracelular prin legarea lamininei (componenta matpixului extracelular) cu hemaglutenina specifică a bacteriei. Acest moment se asociază cu penetrarea joncţiunii intracelulare a celulelor epiteliale. Aderarea şi penetrarea duce la acoperirea bacteriei cu proteinele gazdei, care la rândul său protejează patogenul de sistemul imun al gazdei şi iniţiază procesul infecţios cronic de lungă durată.

H. pylori reacţionează cu sulfomucinele. Mucina gastrică conţine extrem de puţine sulfomucine în comparaţie cu mucusul din intestinul gros şi intestinul subţire. De aceea structurile sulfatate ale suprafeţei celulare sunt ţinte naturale pentru proteinele Hp de suprafaţă şi patogenul aderă imediat pe suprafaţa celulei. Afinitatea extrem de înaltă a Hp la aceste molecule asigură legături strânse între heparan sulfatele matrixului extracelular şi supra-

fețele celulare şi bacterie, care sunt extrem de importante la debutul colonizării mucoasei gastrice.

Antigenul Lewis b al grupului sangvin şi antigenul H au fost identificați ca mediatori ai ataşării Hp pe mucoasa gastrică. Antigenii fucosilați ai grupului sangvin, aflați pe eritrocite, se găsesc şi pe suprafața epiteliului gastric. Antigenii grupului sangvin ABO şi Lewis sunt formați prin adăugarea reziduilor saharidice la lipide (glicolipide) şi proteine (glicoproteine).

La indivizii secretor pozitiv, Ag Lewis b ($Le_b$) se află pe suprafața celulei epiteliale[266]. Hp se leagă numai de celulele epiteliului gastric care au Ag $Le_b$. Indivizii secretor pozitivi prezintă Ag al grupelor sangvine în toate secrețiile corpului (de exemplu saliva).

Persoanele cu grupa sangvina O au un risc de 1,5 ori mai mare pentru dezvoltarea ulcerului decât indivizi cu alte grupe sanguine[118]. *Sippoten* raportă, că pacienții non-secretori ($Le_{a+}$ $Le_b$) au un risc crescut pentru dezvoltarea ulcerului distal (ulcer duodenal, ulcer gastric pyloric sau prepylopic)[276]. La non-secretori nivelul de Ag $Le_b$ în diferite secreții ale corpului este foarte mic, iar factorul solubil, care inhibă competitiv aderarea bacteriei lipseşte. În acelaşi timp, mucoasa gastrică la cei non-secretori nu este complet lipsită de Ag $Le_b$ (receptori structurali pentru ataşarea Hp). Toate acestea duc la creşterea riscului de ataşare a Hp de epiteliul gastric. În concluzie, indivizii cu grupul sangvin O şi non-secretori au un risc crescut pentru dezvoltarea ulcerului peptic.

Carența de fier în medii de creştere a patogenului schimbă semnificativ profilul proteinelor de suprafață, arătând importanța fierului şi altor cationi bivalenți pentru activitatea factorilor bacterieni de virulență. Interacțiunea Hp cu fagocitul profesional presupune activarea şi aglutinarea neutrofilelor.

Cunoştințele prezente ale patogenității Hp sugerează că acest patogen este activ în stratul de mucus aderent şi nu se exclude că păstrează caracteristicile virulente în cazul localizării intracelulare.

Aşadar, **colonizarea** este primul pas în desfăşurarea activității patogene a H.pylori şi se desfăşoară prin:

1. Penetrarea stratului de mucus aderent.

2. Aderarea de celulele epiteliale de suprafață prin lectinele de suprafață a H.pylori;

3. Moartea celulei-gazdă, influenţată de amoniu şi toxină vacuolizantă, produse de Hp.

Procesele sus numite induc intensificarea mecanismelor reparatorii tisulare. Replicarea rapidă duce la mărirea numărului de celule imature, care la rândul său proliferează anormal cu creşterea riscului de apariţie a displazie şi metaplaziei.[68] Inflamaţia cronică provoacă eliberarea radicalilor liberi şi creşterea numărului de mutaţii în mucoasa gastrică infectată de Hp.[73,149,217]

## I.2.3. RĂSPUNSUL INFLAMATOR AL MUCOASEI GASTRICE LA INFECŢIA HELICOBACTER PYLORI

H. pylori stimulează în mucoasa gastrică producţia locală a citokinelor imunoregulatorii şi proinflamatorii (IL-8, tumor necrosis factor alfa-TNF-a şi IL-1b). Acestea activează neutrofilele din mucoasa gastrică şi induc dezvoltarea foliculilor limfoizi. Infiltraţia cu neutrofile este un mediator major al alterării tisulare. Activarea neutrofilelor, producerea radicalilor liberi şi eliberarea myeloperoxidazelor este indusă direct de factori bacterieni. Aceste procese sunt stimulate indirect prin activarea complimentului şi producerea de către gazdă a lipidelor bioactive şi a citokinelor.

Interleukina-8 şi peptidele din familia chemokinelor secretate de celulele epiteliale sunt mediatori importanţi, care induc migrarea neutrofilelor la locul infecţiei. IL-8 epitelială este activată indirect de TNF-a şi IL-1b, dar direct de tulpinile H. pylori CagA + [120]. Studiile recente au evidenţiat că tulpinile CagA +, VacA + sunt asociate cu răspunsul inflamator intens şi alterarea tisulară marcată[229,147].

Răspunsul inflamator iniţial al mucoasei gastrice la infecţia cu Hp este strict neutrofilic. Acest răspuns polimorfonuclear reprezintă primul mecanism de apărare împotriva invaziei bacteriene, care este stimulată direct de produse bacteriene (proteina activării neutrofilelor)[127] şi indirect prin inducerea neutrofilelor potenţial chemotactice şi activarea IL-8[116,120,127]. H. pylori activează „killerii naturali" şi stimulează secreţia de gama interferon de către limfocitele periferice.

### I.2.4 RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI

Răspunsul inflamator al mucoasei are un rol important la activarea fagocitozei. Cascada inflamatorie sus descrisă este caracteristică pentru tulpinile Hp Cag A+ Vac A+. Produsul genei coexistente cu gena cag A este necesar pentru inducția răspunsului inflamator. CagA reprezintă un marker fenotipic, imunogenic al tulpinilor, care induc răspunsul proinflamator al mucoasei. Nivelul IgA, care recunoaşte Cag A, este strict asociat cu gradul de activitate al gastritei. Bacteria distruge integritatea epitelială prin invadarea joncțiunilor strânse, ce provoacă migrarea polimorfonuclearilor în zonele transepiteliale şi eliberarea toxinelor.

Captarea antigenică se efectuează prin:

* absorbția pasivă a produselor bacteriene solubile;
* endocitoza epitelială directă a antigenului bacterian;
* pasajul materialului antigenic prin joncțiunile epiteliale distruse;

Infecția Hp se asociază cu dezvoltarea foliculilor limfoizi gastrici, care sunt absenți în mucoasa gastrică normală. După eradicarea infecției numărul foliculilor se micşorează, demonstrând că prezenta țesutului MALT este dependentă de stimularea antigenică continue de către Hp[259]. În gastrita cronică aceşti foliculi sunt sursa de creştere a populației celulelor plasmatice mucosale. Ca răspuns la infecția Hp, pacienții cu gastrită cronica secretă Ig A specifică[90]. Imunoglobulina A din mucoasă inhibă captarea antigenului şi vacuolizarea celulelor epiteliale, neutralizează toxinele, blochează aderarea şi motilitatea bacteriană.

Au fost evidențiate reacții încrucişate între anticorpi la Hp şi mucoasa gastrică, care, probabil, sunt implicate în mecanismele de alterare, induse de infecția Hp. *Yokota*[332] arată că reacțiile imune împotriva H.pylori şi celulelor gastrice alterează celulele mucosale. Celulele T citotoxice reacționează cu H.pylori şi celulele epiteliale gastrice, inducând alterarea tisulară.

Studierea răspunsului imun celular arată, că infecția se asociază cu infiltrarea mucoasei cu celule T. Celulele T au un rol important în reglarea răspunsului umoral la Hp şi în modularea funcției celulelor epiteliale.

În concluzie, este clar că H.pylori stimulează o apărare naturală, antigen specifică, dar totuşi infecția este cronică. Răspunsul

mucoasei la stimularea antigenică de către diferite tulpini ale H.pylori este variabil. Tulpinile Cag A şi Vag A + sunt mai patogene. Cauzele insuficienţei răspunsului imun pentru eliminarea infecţiei sunt necunoscute. Evidenţierea lor va ajuta la elaborarea metodelor imunoterapeutice de tratament a infecţiei H.pylori.

### I.2.5 LIPOPOLISAHARIDELE ÎN PATOGENEZA HP

Lipopolisaharidele (LPS) – sunt endotoxine din familia glicolipidelor fosforilate toxice, care se găsesc în învelişul celulei (Figura 4). LPS sunt antigenele principale ale suprafeţei bacteriene (O-antigen), care sunt esenţiale pentru integritatea morfologică şi eficacitatea funcţională a membranei bacteriene.

LPS se eliberează în timpul multiplicării sau dezintegrării bacteriene. Arborul polisaharidic se leagă cu anticorpii şi este implicat în recunoaşterea şi eliminarea bacteriei de sistemele de apărare ale gazdei[215,256,285]. LPS activează limfocite B, granulocite, monocite şi este un imunostimulator potent. In acelaşi timp LPS

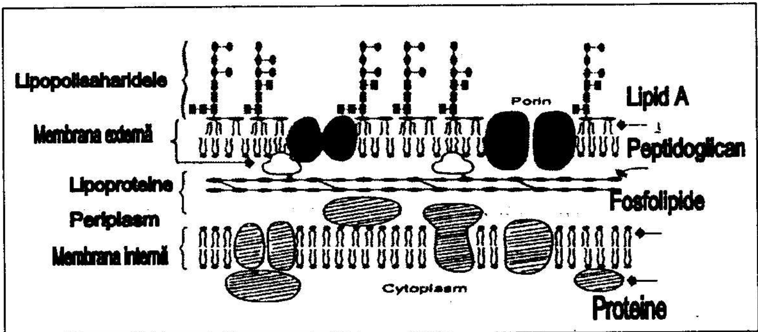



**Figura 4. Diagrama învelişului bacteriei Gram - negative.**

**(Adaptat din Moran A.P. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis. Aliment Pharmacol Ther 10 ,suppl.1,39-50)**

au proprietăţi endotoxice şi induc activarea complimentului şi fagocitoza. Structura generală a LPS cuprinde trei zone principale (Figura 5), diferite structural şi funcţional. Jumătatea polisaharidică externă se numeşte **lanţul O** specific, care contribuie la antigeni-

tatea şi serospecifitatea moleculelor native. Este un polimer care conţine unităţi identice repetate cu mai mult de şapte diferite saharide. A doua regiune, numită **cor**, este compusă din oligosaharide cu 10-15 glucide, care mediază activarea T limfocitelor şi este esenţială pentru permiabilitatea membranei bacteriene. Componenta LPS, care reţine molecula în membrana bacteriană este jumătatea lipidică, numită **lipid A**. Ultima are proprietăţi imunostimulatorii şi endotoxice, dar gradul bioactivităţii poate fi modulat de porţiunea saharidică a LPS. Rolul principal al lipidului A este aprovizionarea matrixului macromolecular funcţional, prin care bacteria interacţionează cu împrejurimea. Structural zona **lipid A** este stabilă, zona **cor** este mai variabilă şi **lanţul O** specific este cel mai instabil.

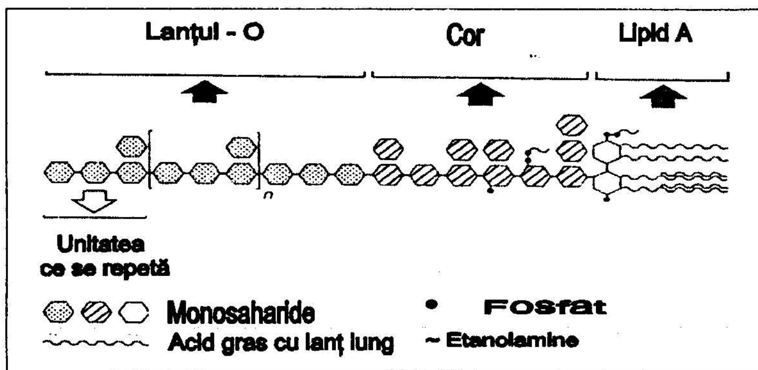



**Figura 5. Structura generală a LPS**

**(Adaptat din Moran A.P. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis. Aliment Pharmacol Ther 10; suppl.1: 39-50.)**

Există tulpinile care produc LPS de masă moleculară înaltă (formele extinse S-LPS) şi altele cu masa moleculară mică (formele rotunde R-LPS). Formele R-LPS au o capacitate de colonizare mai mare, deoarece LPS nu împiedică mişcarea bacteriei prin mucus spre epiteliu (formele S-LPS se leagă cu glicoproteinele mucusului şi împiedică colonizarea).

Răspunsul imun la prezenţa infecţiei Hp este redus semnificativ, din cauza modificărilor permanente ale arhitectonicii zonei **lipid A** al LPS. Aşadar, LPS al Hp, inducând diminuarea activităţii imune, contribuie la dezvoltarea infecţiei cronice.

Interacţiunea LPS cu laminina este implicată în procesul de colonizare iniţială a Hp pe mucoasa gastrică. Laminina – glicoproteina complexă, componenta matrixului extracelular joacă un rol important în structura membranei bazale. Au fost descoperite două mecanisme de interacţiune a H. pylori cu laminina, mediate de LPS. Legarea structurilor fosforilate ale oligosaharidului **cor** reprezintă primul pas al acestui mecanism. Al doilea pas are loc prin interacţiunea proteinei lectin-like (acid sialic-specific cu Mr 25kDa, care recunoaşte lanţul saharidic al lamininei).

Ipoteza lui Slomiani presupune că interacţiunea LPS cu laminina duce la inhibarea recunoaşterii lamininei de către proteina integrativă a membranei celulare (integrina) (Figura 6). În integrină au fost găsiţi receptori (proteina 67kDa), care au afinitate specifică la laminină.

LPS al H.pylori interacţionează cu laminina şi poate inhiba recunoaşterea integrinei de către laminină. Acest proces duce la accelerarea alterării integrităţii mucoasei gastrice. Preparate

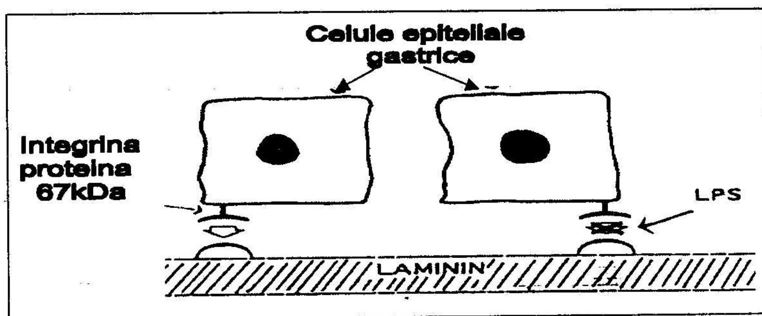



**Figura 6. Reprezentarea ipotezei Slomiani.** LPS al H.pylori interacţionează cu laminina, care duce la inhibiţia recunoaşterii integrinei de către laminină şi la accelerarea distrugerii integrităţii mucoasei gastrice.

**(Adaptat din Moran A.P. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori patogenesis. Aliment Pharmacol Ther 10 ,suppl.1,39-50)**

citoprotective antiulceroase, aşa ca sulglucotida, nitecaponul, sucralfatul influenţează interacţiunea LPS cu laminină. Structura chimică a lanţului **O-specific** al LPS mimează Ag $Le_x$ fucosilat al grupului sangvin. Antigenul $Le_x$ este prezent pe mucoasa gastrica normală, mimicria Hp cu structurile gazdei poate camufla bacteria în mucoasa gastrică şi asigura supravieţuirea microorganismului. În acelaşi moment, anticorpii sintetizaţi ca rezultat al activării antigenice de către H.pylori, prin cros-reacţii cu structurile asemănătoare ale gazdei, contribuie la dezvoltarea reacţiilor autoimune. Gastritele cronice se clasifică pe criterii histologice în gastrită cronică fără diminuarea numărului glandelor şi gastrită cronică atrofică cu distrugerea glandelor. Hp cauzează dezvoltarea gastritei superficiale cronice, dar mecanismul patogenic care duce la gastrita cronică atrofică este indus de reacţii autoimune, în special împotrivă celulelor parietale.

Răspunsul iniţial al gazdei la infecţia bacteriană este reprezentat prin migrarea leucocitelor din compartimentul vascular în ţesutul extracelular[285] şi este iniţiat de agenţi inflamatori, care la rândul său induc eliberarea moleculelor de selectină de pe suprafaţa celulelor endoteliale. În general lipidul A (componenta LPS) induce inflamaţia şi stimulează celulele endoteliale spre a elimina selectina endotelială (E-selectină şi GMP-140).

Glicoproteinele mucusului furnizează prima linie de apărare a mucoasei împotriva agenţilor endo- şi exogeni. LPS Hp afectează eliberarea mucinelor intracelulare în lumen. Acest mecanism inhibitor poate slăbi apărarea mucoasei. Expunerea prelungită la LPS induce schimbări semnificative în macromolecula mucinei (scade Mr al moleculei, micşorează numărul sulfaţilor). Schimbarea structurală a mucinelor duce la dezvoltarea afecţiunilor mucoasei gastrice.

Zona **cor-a** LPS este responsabilă de stimularea pepsinogenului[327]. Examinarea microscopică nu a evidenţiat modificări de integritate structurală a celulelor principale, ce arată că creşterea pepsinogenului nu este indusă de efectele toxice nespecifice a *bacteriei. În acelaşi timp a fost evidenţiată* distrugerea granulelor zinogene sub influenţa LPS al H.pylori.

Am ajuns la concluzia că LPS poate contribui la:

✓ persistenţa infecţiei, care se datorează proprietăţilor structurale ale lipidului A, interacţiunii cu laminina (atribuită

structurii oligosaharidului **cor**) şi asemănării LPS cu antigenile mucosale (se observă la lanţurile O-specifice);

✓ schimbările patologice în mucoasă prin inhibarea legăturii integrina-laminina, prezenţa reacţiilor autoimune, modificarea structurală ale mucinelor şi stimularea secreţiei pepsinogenului.

## I.2.6 EXOTOXINELE H. PYLORI

Hp produce toxine, care generează diferite efecte morfologice în celulele gazdei: efectul citotoxic duce la degradarea celulară şi efectul vacuolizant, care contribuie la apariţia vacuolelor. Exotoxinele principale ale Hp sunt toxinele vacuolizantantă şi cea citotoxică. Tulpinile Hp pot fi clasificate în 2 tipuri:

**tip I** - producătoare de toxină vacuolizantă şi proteină Cag A;

**tip II** - tulpinile care nu produc toxină vacuolizantă activă.

Tulpinile **tipul I** provoacă apariţia ulceraţiilor în stomac, inducând vacuolizarea şi formarea microeroziunelor epiteliale, cu schimbarea arhitecturii glandulare şi infiltrarea stromei cu leucocite polimorfonucleare[55]. Studiile electronomicroscopice au evidenţiat că în cazul infecţiei cu acest tip de tulpine se observă invazia bacteriană marcată a spaţiilor intercelulare, dispariţia microviliilor în locul colonizării şi alterarea joncţiunilor intracelulare.

### *I.2.6.A TOXINA VACUOLIZANTĂ*

Gena vac A codifică proteina - precursor (Mr 140 kDa). Analiza genei ne-a arătat că ea codifică un fragment scurt N-terminal, ce conţine 33 de aminoacizi şi un fragment carboxil - terminal mai substanţial (45 kDa). Fragmentul N-terminal divizează proteina în două şi permite trecerea toxinei prin membrana citoplasmatică bacteriană. Porţiunea C-terminală aseamănă cu un por ce permite trecerea toxinei prin membrana externă, înainte de a se diviza.[257,270] În final se secretă toxina matură cu Mr 95 kDa. Gena vac A conţine una din cele trei secvenţe (*sla, slb, s2*) şi una din cele două ale regiunii medii (*m1, m2*).

Activitatea citotoxică a genotipului *sl/ml* este mai mare comparativ cu genotipul *s2/m2* – non citotoxic. Prezenţa tulpinilor *sla* duce la infiltrarea mai abundentă a mucoasei gastrice cu neutrofile comparativ cu tulpinile *slb* sau *s2.*

Monomerii se împart în doua fragmente, sub activitatea proteolitică. Ambele fragmente (de 37 kDa şi 58 kDa) penetrează celula gazdă şi stimulează fluxul de $K^+$ din lisosomi. Monomerii toxinei mature secretate formează structuri hexamerice sau heptamerice cu Mr de aproximativ 700 kDa. Proteina multimerică VagA are epitopi conformaţionali, deoarece numai anticorpii care se rădică împotriva heptamerilor sunt capabili a neutraliza capacitatea vacuolizantă al toxinei[21]. Aşadar, formarea structurilor heptamerice ale VagA sunt necesare pentru expresia completă a activităţii toxice.

Toxina VagA stimulează ATP-aza vacuolară, prezentă în endosomi şi inhibă ATP-aza de tip P, care reglează fluxul $Na^+$ la nivelul membranei celulare[103]. Ambele mecanisme participă la edemul intracelular şi vacuolizarea celulară. Mecanismul formării vacuolelor sub influenţa toxinei vacuolizante este următorul: pompa de protoni a membranei vacuolare, stimulată de toxină, formează pH acid în interiorul vacuolei; amoniul traversează membrana vacuolară şi se leagă cu un ion de $H^+$. Aceste molecule rămân în vacuolă, fiindcă membrana nu este permeabilă pentru ele. Gradientul osmotic atrage apa în organelă şi duce la mărirea vacuolelor[45,232,233]. Vacuolele se localizează perinuclear şi cresc în număr şi dimensiuni, fuzează una cu alta, ce duce la ruperea membranei celulare şi apoi la moartea celulară.

Amoniul şi nicotina potenţează activitatea vacuolizantă a toxinei. Aceasta explică de ce fumătorii şi pacienţii cu insuficienţă renală cronică sunt predispuşi dezvoltării ulcerelor duodenale. Activitatea toxinei este strict dependentă de pH acid; inhibiţia profundă a secreţiei acide de către IPP în tratamentul ulcerului peptic poate preveni activarea toxinei vacuolizante. În acelaşi timp, omeprazolul are activitate antibacteriană, dar sensibilitatea tulpinilor la preparat nu este dependentă de citotoxicitatea lor[89,164].

### *I.2.6.B PROTEINA CITOTOXICĂ CAG A*

Proteina citotoxică asociată genei cagA, numită CagA, este secretată de multe tulpini citotoxice. Mr variază la diferite tulpini de la 120kDa la 140kDa. Studii numeroase au arătat, că infecţia cu tulpinile CagA induce creşterea secreţiei interleukinelor şi citokinelor, care au rol important în dezvoltarea răspunsului inflamator al celulelor mononucleare şi neutrofile[68]. Gena cagA

include 2 gene asociate, desemnate picA şi picB. Aceste gene sunt esenţiale pentru inducerea activităţii proinflamatorii. Fragmentele descrise codifică polipeptidele cu Mr 36kDa şi 101kDa, care sunt implicate în inducerea IL-8 şi în stimularea răspunsului inflamator. Indiferent de rolul CagA, numeroase studii microbiologice şi serologice arată că tulpinile CagA+ măresc riscul de dezvoltare a gastritei active, leziunilor precanceroase sau neoplazice la adulţi[68,306] şi gastritelor hemoragice cu inflamaţie mucosală severă la copii.

### I.2.7 COMPLEXUL ENZIMATIC AL H.PYLORI

Echipamentul enzimatic al Hp are un complex de enzime, care este implicat în colonizarea bacteriană, alterarea epiteliului gazdei şi aprovizionarea cu substanţe necesare pentru metabolism. Colonizarea este favorizată de urează, efectele mucolitice sunt susţinute de fosfolipaze şi proteaze. Efectele toxice se desfăşoară cu ajutorul ureazei, alcooldehidrogenazei (ADH), fosfolipazei şi enzimelor proteolitice.

***ADH*** bacteriană catalizează fermentarea glucozei în etanol. Ea a fost descrisă de Roine în 1992[258]. Această enzimă joacă un rol important în producerea energiei. ADH contribuie la secreţia acetaldehidei, care are efecte toxice asupra celulei mucosale.

***Fosfolipaza*** degradează componenta fosfolipidică a mucusului şi membranei celulare (prin eliberarea acidului arahidonic, care aduce la schimbarea permiabilităţii membranale şi la degradarea mucusului). Hidrolizarea fosfolipidelor de către fosfolipază induce producerea lisolecitinei, care alterează epiteliul gastric. Aceste schimbări reduc proprietăţile hidrofobe ale stratului de mucus.

***Enzimele proteolitice*** degradează glicoproteinele mucusului gastric, diminuă vâscozitatea mucusului, crescând permeabilitatea mucusului pentru ionii de hidrogen.

***Catalaza şi sodium dismutaza*** sunt implicate în protejarea bacteriei de efecte toxice ale metaboliţilor oxigenului reactiv, formaţi din hidrogen peroxid ($H_2O_2$), de către neutrofili. Aceste substanţe participă la transformarea metaboliţilor de oxigen toxic în apa inofensivă şi protejează bacteria de efectul citolitic al neutrofilelor.

***Enzimele metabolice*** (fosfataza, ATF-aza) sunt esențiale pentru generarea energiei, sinteza şi transportul produşilor celulari, fluxul ionic. Aceste enzime influențează creşterea celulară şi expresia factorilor de virulență.

***Ureaza*** joacă un rol central în patogenia Hp. Bacteria produce o enzimă multimerică, cu Mr 550kDa, în componența căreia este nichel[237]. Enzima participă în procesele de colonizare eficientă a bacteriei[128,244] şi este un triger viguros al răspunsului imun.

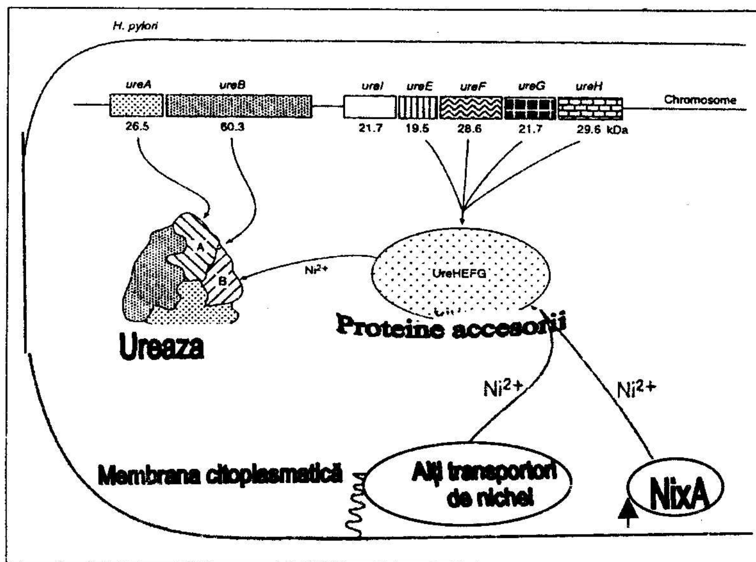


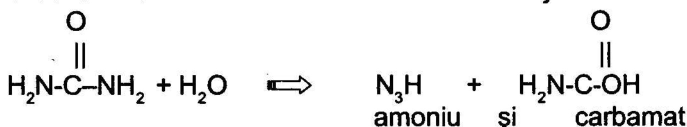

**Figura 7. Modelul sintezei ureazei H.pylori, catalitic active.**

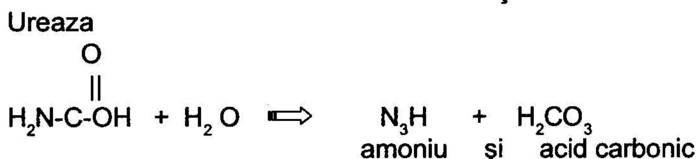
**(Adaptat din Moblei H. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Aliment Pharmacol Ther 1996;vol.10, suppl.1,57-64.)**

Ureaza este codificată de 7 gene: 1) *ureA, ureB* – codifică subunitățile structurale ale enzimei propriu zise; 2) *ureE, ureF, ureG* şi *ureD* – gene accesorii, care codifică proteinele transportorii ale $Ni^{2+}$, ce aprovizionează activitatea catalitică a enzimei[66-68] (Figura 7). Apoenzima este formată din câte trei copii ale fiecărei din proteinele UreA şi UreB. Ureaza activată complet conține 12 ioni de nichel (doi ioni de nichel sunt transportați în locusul activ

al fiecărei subunităţi UreB). Ionii de nichel sunt transportaţi în celula bacteriană către NixA (sistemul de transport membranar de afinitate înaltă). Funcţia genei ureI este necunoscută.

Ureaza catalizează hidroliza ureei în amoniu şi carbamat:




În soluţie două molecule de amoniu şi una de acid carbonic disociază ducând la creşterea pH.

Enzima este localizată în citosolul celulei. Hidroliza eficientă a ureei nu depinde de localizarea ureazei, fiindcă membrana bacteriană este permeabilă pentru uree. Patogenitatea ureazei este expusă în Tabelul 1.

**Tabelul 1. EFECTELE PATOGENE ALE UREAZEI, PRODUSE DE H.PYLORI**

| COLONIZAREA BACTERIANĂ | COMBATEREA MECANISMELOR DE APĂRARE A GAZDEI | ALTERAREA TISULARĂ |
|---|---|---|
| Activitatea ureazei favorizează colonizarea prin alcalinizarea mediului ambiant al H.pylori | Neutralizare acidului clorhidric duce la înlăturare primei barierei de apărare gastrică. | Efectul toxic direct, ce se desfăşoară prin intermediul amoniului, produs de urează. |
| Amoniul obţinut din hidroliza ureei este sursa de Nitrogen pentru sinteza proteinelor bacteriene | Localizarea ureazei în citosol permite evitarea răspunsului imun puternic | Alterarea imuno-modulată se desfăşoară prin stimulare răspunsului imun, prin recrutarea leucocitelor şi declanşarea exploziei oxidative în neutrofile |

## I.2.8 PROTEINA HEAT SHOCK

Heat shock proteina (HSPs) denumită însoţitor, reprezintă un grup de proteine prezente la toate organismele (pro şi eucariote)[146]. Acest grup de proteine se află în concentraţii mici şi joacă un rol

vital pentru menținerea funcției celulare normale la modificările temperaturii. Creşterea sintezei acestei proteine este observată ca o reacție celulară la condițiile nefavorabile: hipo sau hipertermia, hipoxia, carența de glucoză şi fier, inflamație, iradiere. Proteina joacă un rol important la stabilizarea complexului ureaza/nichel în injuria acidă[313]. Co-expresia genei ureazei cu gena *hsp* duce la creşterea activității ureazice de 4 ori. Hp sintetizează două HSP: HSPA şi HSPB, ambele au un efect imunostimulator. Natura răspunsului imun constă în producerea anticorpilor specifici împotriva HSP de către B-limfocite.

Ag HSP joacă un rol important în stimularea reacțiilor autoimune şi în cronicizarea inflamației. Anticorpii monoclonali ai Ag HSP au reacții încrucişate cu suprafața celulei epiteliale.

### I.2.9 FLAGELA

Caracterizarea genetică a proteinelor flagelei arată că diminuarea motilității se corelează cu diminuarea virulenței. Nu este clar evidențiată implicarea flagelei în aderarea Hp de celula gastrică epitelială.

### I.2.10 ALȚI FACTORI PATOGENI

Hemolizina participă în procesele de alterare celulară şi în răspunsul inflamator al gazdei. Boreu [35] arată că ataşarea Hp de mucoasa gastrică este mediată de Ag al grupului sangvin ce se află pe epiteliul gastric şi este mimat de structurile liposaharidice ce se găsesc pe suprafața bacteriană (Ag a fost identificat ca Ag Lewis$_x$ (Le$_x$)[13,272]. Evoluarea enzimelor Hp (a3-fucosyltransferaza şi b4- galactosiltransferaza) au demonstrat că acestea produc Ag Le$_x$[50], care se secretă în mediu şi pătrunde numai în țesutul gastric. Structurile acestea mediază ataşarea Hp de celulele epiteliului gastric şi inițiază răspunsul imun al gazdei. Anticorpii secretați au reacții încrucişate cu elementele mucoasei gastrice şi induc alterarea ei. Activitatea sus numită împreună cu activitatea proinflamatorie diminuată duce la supraviețuirea şi persistența H. pylori în stomac[239].

Neurominidaza secretată de Hp *in vitro* creşte capacitatea de aderare a neutrofilelor de celule endoteliale. Fierul asimilat de bacterie contribuie la creşterea virulenței. A fost evidențiat că

proteinele membranei bacteriene sunt implicate în captarea hemului[227]. Este important de subliniat că mozaicismul genomului bacterian se corelează cu virulenta bacteriei. Variaţiile genei VacA, genei ureazei şi genei care produce hemolizina determină desfăşurarea clinică a infecţiei[34]. Structura $Le_x$ are un rol important pentru ataşarea Hp de mucoasă şi dezvoltarea răspunsului imun al gazdei.

## *I.3 Infecţia cu Helicobacter pylori şi consecinţele sale asupra fiziologiei gastrice*

### I.3.1 MECANISMELE INTIME ALE SECREŢIEI GASTRICE

Regiunea antroduodenală are un rol important în reglarea secreţiei acidului clorhidric. Regiunea aceasta este preferenţial colonizată de Hp, care are influenţă asupra mecanismelor secretorii.

Acidul clorhidric este activ secretat de către celulele parietale ale glandelor gastrice. În celulele parietale a fost pus în evidenţă un sistem microtubular, microfilamentos, constituit dintr-o reţea de filamente şi tuburi delimitate de membrane, permeabile numai unidirecţional pentru ionii de hidrogen şi clor. În faza nonsecretorie predomină sistemul tubulo-vezicular citoplasmatic şi microviliile sunt scurte (Figura 8A). În stadiul secretor, sistemul tubulo-vezicular se transformă în sistemul canalicular intracelular cu mictrovilii lungi (Figura 8B).

Reacţia chimică a conţinutului canalicular este intens acidă, în timp ce pH-ul celulelor parietale este similar cu cel al altor celule (7,0-7,2), ceea ce dovedeşte că ionii de hidrogen şi clor sunt secretaţi activ de către canalicul. Concentraţia $H^+$ în interiorul sistemului microcanalicular poate atinge 170mM/l, depăşind de trei milioane de ori concentraţia plasmatică. Realizarea acestor concentraţii, precum şi transportul ionilor din celulă în lumenul gastric, sunt procese care consumă multă energie (1,5kal/l), furnizată de metabolismul aerob al celulei parietale.

Fluoracitatul (blocând ciclul Kreps) şi dinitrofenolul (inhibând regenerarea compuşilor de fosfaţi macroergici de tip ATP) stopează secreţia gastrică. Mitocondriile ocupă 30-40% din volumul celulei parietale şi asigură cu energia necesară procesele fiziologice.

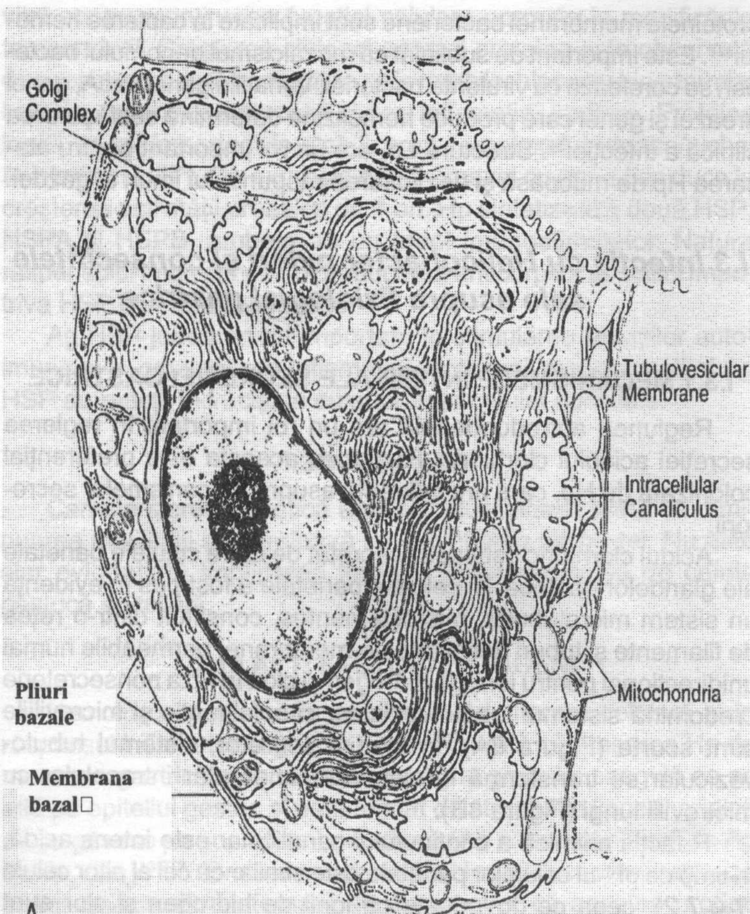



**Figura 8A. Celula parietală în faza nesecretorie cu membrana tubulo-veziculară în abundenţă şi canaliculii intracelulari fără microvilii. (Adaptat din Ito S. Functional gastric morfology. In Johnson L.K., et al. (eds.), Physiology of the Gastrointestinal Tract, Vol.1, 2 Nd ed., New York, Raven Press, 1987)**

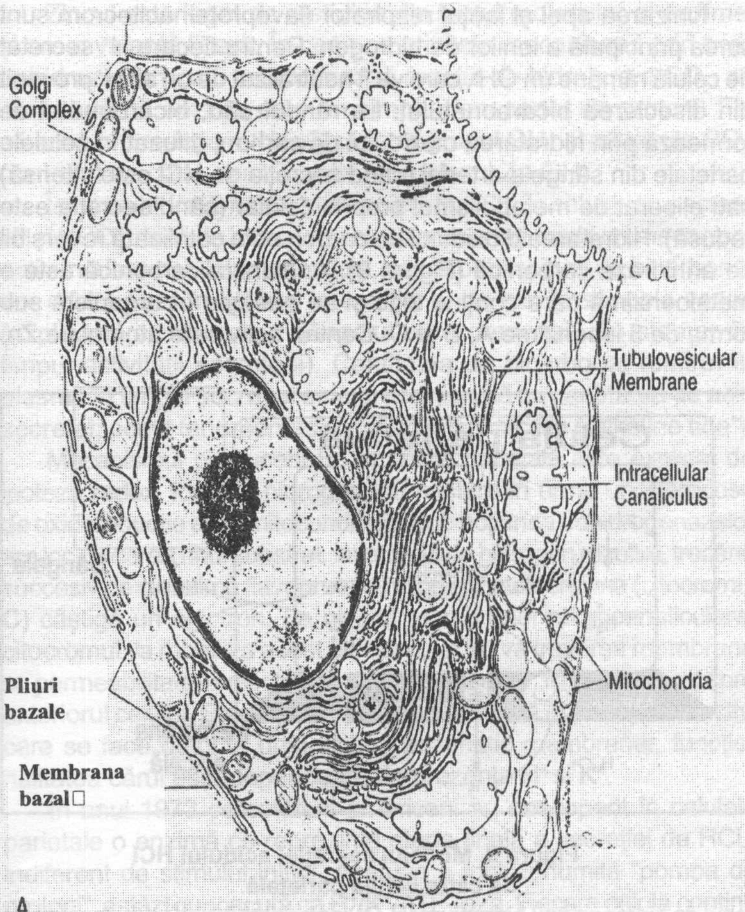



**Figura 8B. Celula parietală în faza secretorie cu microvilii multiple în canalicul intracelular şi sistemul tubulovezicular sărăcit. (Adaptat din Ito S. Functional gastric morfology. In Johnson L.K., et al.(eds.), Physiology of the Gastrointestinal Tract, Vol.1,2 Nd ed. New York, Raven Press, 1987)**

Ionizarea apei şi lanțul respirator flavoproteinacitocrom sunt sursa principală a ionilor de hidrogen. Pentru fiecare $H^+$ secretat de celulă rămâne un $OH^-$, care va fi neutralizat de un alt $H^+$ provenit din disocierea bicarbonatului. La rândul său, bicarbonatul se formează prin hidratarea dioxidului de carbon, difuzat în celulele parietale din sângele arterial (când secreția de HCl este intensă) sau eliberat de metabolismul propriu celular (când secreția este redusă). Hidratarea dioxidului de carbon este catalizată reversibil de anhidraza carbonică (Figura 9). Anhidraza carbonică este o metaloenzimă care conține zinc şi se găseşte în organism sub forma de 3 isoenzime A, B şi C. Centrul activ este atomul de Zn.

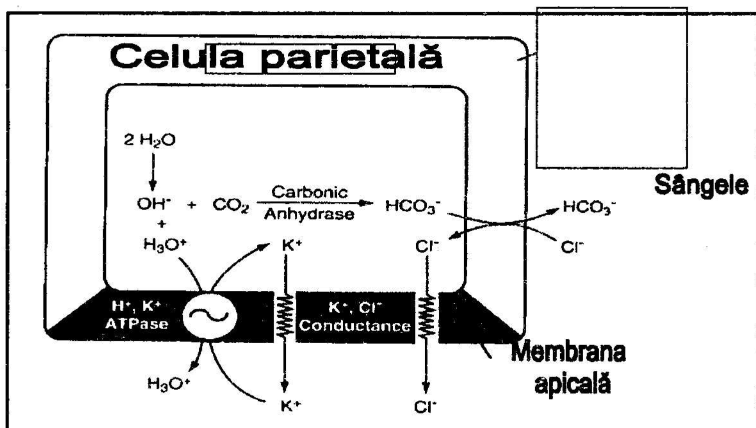



**Figura 9. Modelul secreției acidului HCl de către celula parietală.**

Ionul de hidrogen sau hidronium ($H_3O^+$) se schimbă cu $K^+$ prin "pompa de protoni" ($H^+K^+$-ATP–aza). Conductibilitatea $K^+$ şi $Cl^-$ este asociată cu "pompa de protoni" ($K^+$ este refolosit, în timp ce $Cl^-$ este secretat cu acid). $HO^-$ ce rămâne după secreția de $H_3O^+$ se transformă în $HCO_3$ şi se schimbă cu $Cl^-$ în membrana bazolaterală. Cotransportul de $HCO_3/Na^+$ descarcă celula parietală de excesul de $HCO_3$, care pătrunde în sânge şi este secretat de epiteliul de suprafață sau se reântoarce în circulație ("fluxul alcalin").

**(Adaptat din Feldman M. Gastric secretion: Normal and Adnormal. In Slesinger M, Fordtran JS, eds. Gastro-intestinal and Liver Disease: Pathophisiology / Diagnosis / Management. 6$^{Th}$ Ed.)**

Zincul este legat de histidina din lanțul molecular al enzimei și are o valență liberă. În ceea ce privește mecanismul prin care anhidraza carbonic catabolizează reacția de hidratare a $CO_2$, se consideră că enzima este un simplu transportor de protoni. Fie că are loc o reacție nucleofilică între grupul $OH^-$ și molecula $CO_2$, controlat de către centrul activ (complexul Zn-OH).

În urma hidratării $CO_2$ și disocierii $H_2CO_3$, în celulă iau naștere $H^+$ și $HCO_3^-$. Ionii de hidrogen vor fi transportați printr-un mecanism activ în afara celulei în canalicul, secretorii, iar ionii de bicarbonat vor difuza liber în lichidul interstițial și de aici în sângele venos (explicând alcalinizarea sângelui care drenează din stomac în timpul activității secretorii). Cantitatea de bicarbonat reintrat în plasmă în timpul secreției este proporțională cu cantitatea de acid secretat; acest fenomen este denumit flux alcalin („alkaline tide").

Mecanismul producerii $H^+$ în celula parietală este explicat de ipoteza redox. Ionii de hidrogen iau naștere în urma unor procese de oxidoreducție extramitocondrială. Sub acțiunea dehidrogenazelor are loc oxidarea unui substrat, iar atomul de hidrogen rezultat, trecând succesiv pe o enzimă flavoproteică și pe o metaloenzimă (citocromul C) câștigă un electron. La nivelul membranei microcanaliculare, citocromul va mobiliza acest electron, iar $H^+$ va traversa membrana cu permeabilitatea selectivă a microcanaliculilor, fiind transferat spre exteriorul celulei. Etapa finală a secreției constă în transportul activ, care se face datorită unui sistem enzimatic membranar, funcționalitatea cărui este dependentă de prezența $H^+$ și $K^+$.

În anul 1973 cercetătorii americani au descoperit în celulele parietale o enzimă ce reprezintă etapa finală a secreției de HCL, indiferent de stimulul inițial. Aceasta a fost denumită "pompa de protoni", astăzi cunoscută ca $H^+/K^+$-ATP–aza. Fiecare celulă conține peste 1000 milioane de astfel de enzime. Enzima este membrul familiei ATP-azelor, care includ $F_1$, V și P ATP-aza. Ultima este împărțită în tipul $P_1$ și $P_2$, bazată pe numărul segmentelor transmembranale (8 în cazul $P_1$ și 10 în cazul $P_2$) sau tipul transportorilor ($P_1$ – transportul metalelor, $P_2$ – transportul cationilor mici.)[264]. Isoformele familiei $P_2$ ($H^+,K^+$-ATP-azei) sunt compuse din subunitatea β cu rol stabilizator, care este mai mică (aproximativ 290 aminoacizi) decât subunitatea α (1033 aminoacizi) cu rol catalitic (acționează cu ATP)[24] (Figura 10). Marea parte a enzimei se găsește în citosol, 15% - pe membrana apicală și 5% - proemină în lumen.

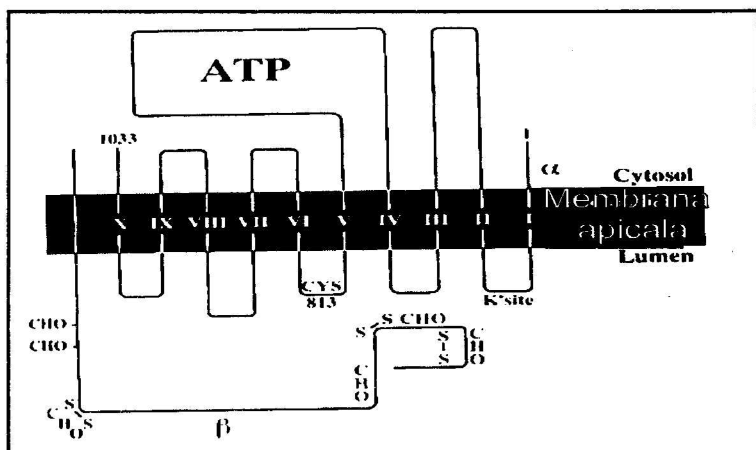



**Figura 10. Modelul bidimensional al pompei de protoni, format din subunităţi б şi в.**

Prima are zece domenii transmembranale (TM) – de la I la X. Între domeniile I şi II se află locul unde se leagă - $K^+$, între domeniile IV şi V – locul unde se leagă şi se stabilizează lanţul α. Cisteina (GYS), ţinta a IPP se află în poziţia 813, între TM V şi VI. Lanţul β traversează membrana apicală numai o singură dată, având în lumen domeniul CHO şi punţi disulfide (S-S) – locul de glicozilare al adenozin trifosfatului citosolic (ATP).

**(Adaptat din Hirschowits B.I., Keeling D., Lewin et al. Pharmacological aspects of acid secretion. Dig Dis Sci 1995; 40:3S.)**

În formă neactivă enzima se află pe suprafaţa membranelor din sistemul tubulovezicular din citoplasm. Pentru a secreta ionii de hidrogen, după activarea receptorilor celulei parietale, se schimbă structura citoscheletului (actina, vinculina)[124]. Sistemul membranar tubulovezicular se mobilizează şi fuzionează spre membrana apicală celulară, majorând (de 6–10 ori) suprafaţa celulară activă, prin lungimea microviliilor. Acest proces duce la activarea $H^+$,$K^+$-ATP-azei, care este transportată împreună cu $K^+$ la canaliculii secretorii[125]. La proces asistă enzimele proteice fosforilate ale citoscheletului.

Clorul este secretat activ de celula parietală atât contra unui gradient de concentraţie (concentraţia $Cl^-$ în plasma 105 mM\l,

iar în sucul gastric 165mM\l) cât şi contra unui gradient electrochimic, suprafaţa luminală a mucoasei gastrice fiind negativă faţă de suprafaţa seroasa. Clorul pătrunde pasiv în celula parietală dinspre polul vascular şi este transportat activ, prin intermediul unei ATP-aze microsomale cu activitate dependentă de $Na^+$ şi $K^+$.

## I.3.2 MECANISME FIZIOLOGICE ALE REGLĂRII SECREŢIEI DE HCL

Pe suprafaţa celulei parietale există receptori prin care factorii endo- şi exogeni reglează secreţia de HCl. În reglarea secreţiei de HCl către celula parietală sunt implicate trei celule endocrin / paracrine – celule enterocromafin-like, celule G şi celule D (Figura 11).

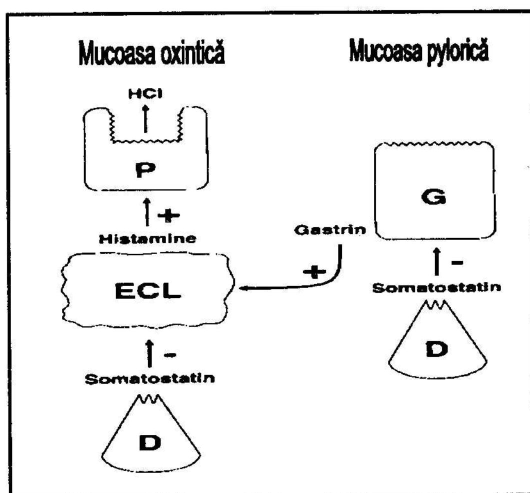



**Figura 11. Celulele endocrine şi paracrine ce stimulează (+) şi inhibă (-) secreţia de HCl de către celula parietala (P), direct sau indirect.**
Celulele reglatorii sunt:
celulele enterocromafin–like (ECL),
celulele gastrin secretorii (G) din pylor,
celulele somatostatin secretorii (D) din corp şi pylor.
**(Adaptat din Feldman M. Gastric secretion: Normal and Adnormal. In Slesinger M, Fordtran JS, eds. Gastro-intestinal and Liver Disease: Pathophisiology/Diagnosis/ Managenetnt . 6Th Ed. Philadelphia :WB Saunders Company, 1998; p. 587-603.)**

***Celulele enterocromafin-like (ECL)*** sunt celule care secretă histamină şi markerul cromatografin al celulei neuroendocrine. ECL participă activ la stimularea secreţiei de acid clorhidric[259,305,325]. Aceste celule au receptori stimulatorii pentru gastrină şi colecistochinină ($CCK_B$), pentru acetilcolină (M) şi catecolamine (β-adrenergic). Activarea receptorilor $CCK_B$ şi M duce la creşterea concentraţiei $Ca^{2+}$ intracelular, în acelaşi timp receptorii β-adrenergic

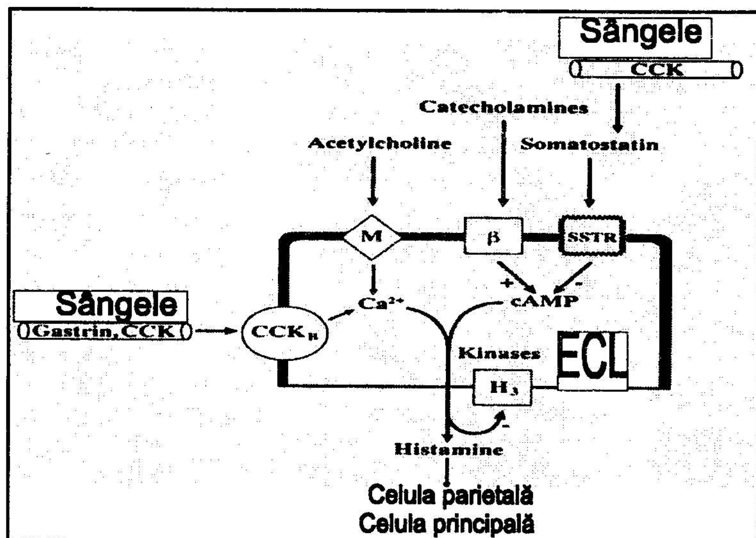



**Figura 12. Modelul celulei enterocromafin-like (ECL)**
Celula secretă histamină care activează celulele parietale şi principale prin receptorii $H_2$. Histamina inhibă receptorii $H_3$ de pe celula ECL (efectul autocrin)
$CCK_B$ – receptor pentru gastrină şi colecistochinină,
M – receptor pentru acetilcolină
B – receptor pentru catecolamine (B -adrenergic)
SSTR – receptor pentru somatostatină
$H_3$ – receptor pentru histamină
CCK – colecistochinina
cAMP – adenozin monofosfat ciclic

**(Adaptat din Feldman M. Gastric secretion: Normal and Adnormal. In Slesinger M,Fordtran JS,eds. Gastro-intestinal and Liver Disease: Pathophisiology / Diagnosis/ Managenetnt . 6Th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; pp. 587-603)**

activaţi cresc concentraţia de cAMP. Receptorul inhibitor al celulei este receptorul de somatostatină (SSTR). Somatostatina eliberată de celule D oxintice stimulate de către colicestochinina circulatorie prin receptorii $CCK_A$, care au o sensibilitate cu o 1000 de ori mai mare (Figura 12).

***Celulele G*** sunt celule care participă activ în reglarea funcţiei celulelor parietale şi secretă gastrină. Gastrina nu este un singur

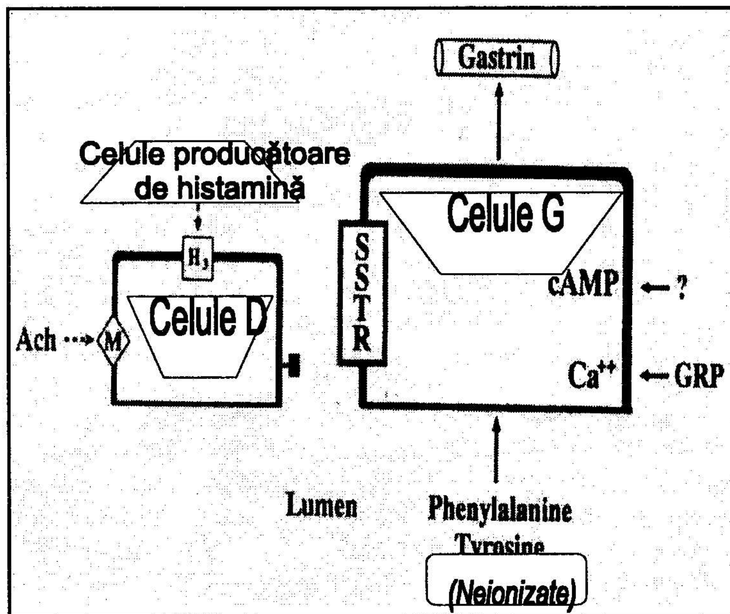



**Figura 13. Modelul stimulării celulelor G din glandele pylorice.**

Celulele G sunt stimulate de aminoacizii din lumen, de gastrin-relizing peptid de origine neurală (GRP) (care creşte concentraţia de $Ca^{2+}$ intracelular) şi de agonistul neidentificat care măreşte nivelul de cAMP al celulei G. Celula G este stimulată indirect prin agenţi care supresează celula D (somatostatin secretantă), aşa ca histamina prin receptorii histaminici ($H_3$) şi acetilcolina prin receptorii muscarinici (M) (vezi săgeata punctată).

**(Adaptat din Feldman M. Gastric secretion: Normal and Adnormal. In Slesinger M,Fordtran JS,eds. Gastro-intestinal and Liver Disease : Pathophisiology / Diagnosis/ Managenetnt . 6Th Ed. Philadelphia : WB Saunders Company, 1998; p 587-603.)**

peptid, există o familie de peptide cu lungimi diferite, care provin din precursor de progastrină, un popipeptid mare, format din 101 de aminoacizi, codificat de gena gastrinei de pe cromosomul 17. Tetrapeptidul carboxil terminal G-4 este necesar pentru activarea biologică a gastrinei. Fragmentele mai lungi decât G-4, aşa ca G-6, G-14, G-17, G-34, G-52 şi probabil G-71 stimulează secreţia de acid. Stimulatorii principali ai celulei G sunt proteinele alimentare, în special aminoacizii aromatici – fenilalanina şi tirozina (Figura 13).

Gastrin relizing peptid induce mărirea fluxului extracelular de $Ca^{2+}$ în celula G şi duce la eliberarea gastrinei, în acelaşi timp neuronii colinergici inhibă celula D, îndepărtând efectul inhibitor al somatostatinei pe celula G şi sporesc eliberarea gastrinei. Agenţii ce cresc nivelul de cAMP, majorează expresia genei ce codifică gastrina şi ca urmare stimulează eliberarea gastrinei. Hormonul sau neurotransmiţătorul care activează aceasta cale de stimulare a gastrinei nu este cunoscut (candidaţii posibili sunt catecolaminile şi peptidul intestinal vasoactiv - VIP). Când pH intragastric este sub 3 (în urma secreţiei de $H^{+}$), eliberarea gastrinei este inhibată de "feed back" negativ (Figura 14).

Acidul din lumen inhibă celulele G şi stimulează celulele D, care la rândul său prin eliberarea somatostatinei inhibă eliberarea gastrinei. Ionul de hidrogen din lumen protonează aminele derivate din aminoacizii alimentari, ce reduce absorbţia lor de celula G [176]. Eliberarea de gastrină este inhibată de CCK prin $CCK_A$ receptor al celulei D. Antagonistul receptorului $CCK_A$ augmentează marcat eliberarea de gastrină, stimulată de bombesin (analog la GRP) sau de alimente.

Neuronii colinergici au efect inhibitor asupra celulelor G. Activarea vagusului de "prânz fals" sau distenţia gastrică duce la activarea căilor inhibitorii. Extensia regiunii antrale cu balon inhibă secreţia de acid, pentagastrină indusă, şi inhibă eliberarea de gastrină, indusă de GRP [225]. Atropina blochează efectele inhibitorii a muscarinei asupra celulelor G şi D.

Numărul celulelor enterocromafine este controlat de concentraţia serică a gastrinei. Mărirea concentraţiei serice a gastrinei este asociată cu eliberarea histaminei de către mucoasa oxintică, dar histamina prin stimularea sintezei enzimei histidin decarboxilazei accelerează creşterea celulelor ECL. În condiţii patologice

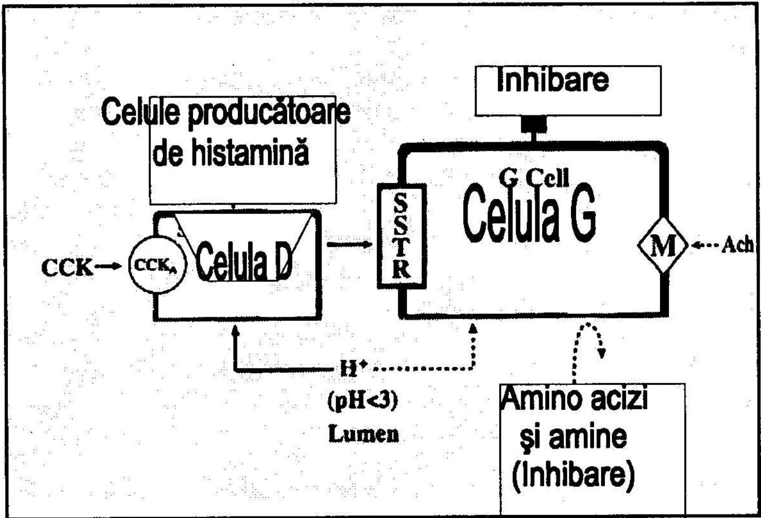



**Figura 14. Modelul inhibiţiei celulei G.**

Celula G este inhibată direct (vezi linia punctată) de către $H^+$ luminal şi de către neuroni colinergici (Ach). Ionul de hidrogen protonează aminoacizii (sau aminile lor decarboxylate) ce nu permite asimilarea lor de către celula G. Celula G este inhibată indirect prin stimularea de celula D cu $H^+$ luminal sau prin activarea receptorilor $CCK_A$ cu colecistochinina din circulaţie.
SSTR – receptor de somatostatină;
M – receptor muscarinic;
Ach - acetilcolina;
CCK – colecistochinin.

**(Adaptat din Feldman M. Gastric secretion: Normal and Adnormal. In Slesinger M, Fordtran JS, eds. Gastro-intestinal and Liver Disease: Pathophisiology/Diagnosis/Management. 6Th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; p 587-603).**

(gastrinomul, gastrita cronică atrofică cu anemia pernițioasă) hiperplazia de celule ECL creşte, explicând majorarea incidenţei tumorilor gastrice carcinoide. Histamina este prezentă şi în mastocite şi în neuroni gastrici. Nu au fost evidenţiate relaţii între nivelul gastrinei serice şi densitatea mastocitelor. Această observaţie aduce la concluzia, că mactocitul influenţează secreţia

gastrică numai în condiţii de proces inflamator[22], dar nu şi în condiţii fiziologice.

Din interacţiunea substanţelor endogene (acetilcolina, gastrina, histamina) cu receptorii celulei parietale, intracelular se declanşează o "cascadă" de reacţii biochimice ce au ca punct final secreţia de HCl. Există 2 căi intracelulare prin care se transmit semnalele transmembranale:

a) acetilcolina şi gastrina stimulează celulele parietale pe calea fosfolipid-inozitol, prin care se acumulează $Ca^{+2}$ intracelular şi în final se activează unele chinaze;

b) histamina (stimulator) şi somatostatina (inhibitor) interacţionează cu celula parietală pe calea adenilciclazei ce induce creşterea (respectiv scăderea) cAMP-ului intracelular.

Celulele parietale au pe membrana bazolaterală 3 receptori stimulatori:

a) histaminici – pentru histamina eliberată din celulele enterocromafin–like şi posibil din mastocite;

b) colinergici de tip muscarinic 3 ($M_3$) – pentru acetilcolina eliberată din neuronii postganglionali;

c) colecistochininici ($CCK_B$) – pentru gastrina, eliberată din celulele G (Figura 15).

*Receptori histaminici* de tip 2 ($H_2$) sunt glicoproteinele (70 kDa) din familia receptorilor G proteine. Regiunea hidrofilică extracelulară leagă histamina şi regiunea de mijloc (hidrofobă), fixează receptorul de membrană. Porţiunea internă participă în transmiterea semnalului transmembranar (prin schimbarea configuraţiei). La rândul său, proteina activează adenilat ciclaza cu formarea adenilmonofosfatului ciclic (cAMP), care este un mesager secundar. Histamina măreşte nivelul de $Ca^{+2}$ intracelular liber, prin creşterea fluxului transcelular şi prin intermediul inozitol trifosfat ($IP_3$).

*Receptorii muscarinici* colinergici se localizează pe membrana bazolaterală şi sunt receptori de tip 3. Activarea receptorului cu acetilcolină stimulează conducerea intracelulară a $Ca^{+2}$. Pe de altă parte, receptorul activat stimulează fosfolipaza C, care la rândul său, induce conversia fosfotidil inozitol 4,5-bifosfatului din membrana celulară în inozitol trifosfat, inducând creşterea nivelului de $IP_3$. $IP_3$ mobilizează $Ca^{+2}$ din depoul intracelular (reticulum endoplasmatic), activând sistemul de calmodulină. Acţiunea

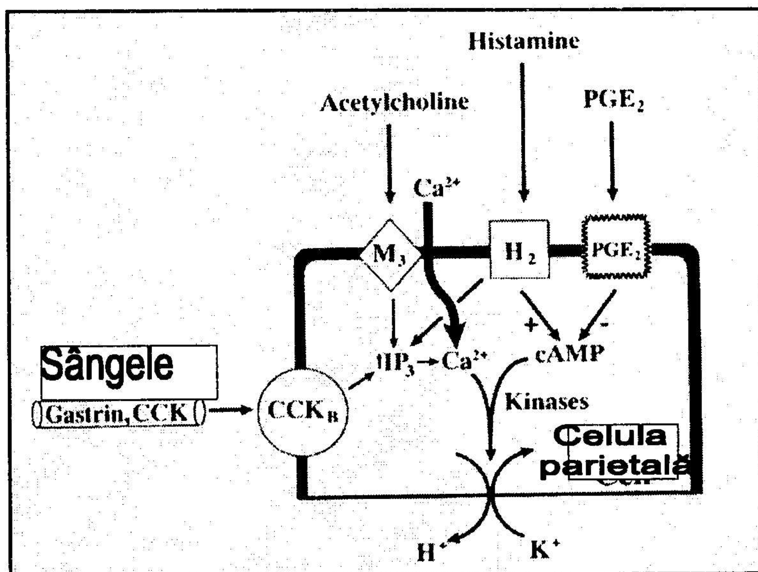



**Figura 15. Modelul celulei parietale cu prezentarea mecanismului de reglare endocrină a receptorilor.**
Celula are receptori stimulatori pentru histamină ($H_2$), gastrină şi colicistochinină ($CCK_B$), acetilcolină ($M_3$).
CCK –colecistochinina;
$IP_3$ – inozitol trifosfat;
$PGE_2$ – prostoglandine $E_2$;
cAMP – adenozin monofosfat ciclic;

**(Adaptat din Feldman M. Gastric secretion: Normal and Adnormal. In Slesinger M,Fordtran JS, eds. Gastro-intestinal and Liver Disease: Pathophisiology / Diagnosis/ Managenetnt . 6Th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; pp. 587-603.)**

colinergică este dependentă de mărimea fluxului de $Ca^{+2}$ extracelular (poate fi redus cu blocator de canale de Ca).

*Receptorii gastrinici* legânduse cu gastrina, activează şi stimulează secreţia acidului de către celulele parietale. Acest proces nu este blocat de antagoniştii receptorilor $H_2$. Gastrina sporeşte răspunsul celulelor parietale la histamină.

*Receptorii inhibitori.* Somatostatina și prostoglandina $E_2$ se leagă cu receptori specifici prin proteina inhibitorie GPT și previne activarea adenilat ciclazei.

### I.3.3. CONSECINȚELE INFECȚIEI H.PYLORI ASUPRA FIZIOLOGIEI GASTRICE

Infecția Hp provoacă dereglări importante în eliberarea hormonilor gastrointestinali și induce modificări în secreția gastrică. H. pylori stimulează eliberarea gastrinei și acidului clorhidric; determină creșterea producerii amoniului, bicarbonaților și accentuarea refluxului duodeno-gastric[180].

El-Omar și al[80] arată că eliberarea gastrinei (G17, secretată în antrul gastric), stimulată de gastrin-relizing peptid (GRP), este mult mai mare la pacienții cu infecția H. pylori prezentă. Acest indice diminuă la 66% din pacienți în prima lună și revine la normal peste un an după eradicarea Hp (inflamația dispare după un an de la eradicare). Restabilirea întârziată a mecanismelor de reglare a secreției gastrice indică relații strânse între procesele inflamatorii cronice în mucoasă și mecanismele alterării fiziologiei gastrice. Hipergastriemia prelungită, stimulată de Hp, poate duce la creșterea numărului de celule parietale, la activarea și, în special, prelungirea secreției de acid în perioada postprandială.

Concentrația somatostatinei și densitatea celulelor D în antrul gastric este redusă la pacienții cu infecția H. pylori prezentă[145,208,209]. *Murthy*[209] arată că densitatea celulelor D și raportul între celule D și G (D/G) sunt semnificativ mai mici la pacienții cu infecția H.pylori. Reducerea numărului de celule D antrale poate induce hipergastrinemia prin reducerea inhibiției celulelor G, mediate de somatostatină. *However, Graham și al*[113] arată că eradicarea H.pylori nu modifică numărul de celule D sau raportul între celule D și G, ce sugerează că creșterea eliberării de gastrină în infecția H.pylori este asociată cu activitatea funcțională a celulei G. *Kamada*[145] susține că inflamația severă, indusă de H.pylori poate reduce numărul de celule D antrale. S-a observat că numărul de celule D antrale și din fundul gastric se micșorează cu creșterea gradului de inflamație în antrul gastric.

Fenotipul cagA și genotipul vacA al H.pylori este asociat cu forme severe de gastrită și atrofie[91], care aduce la modificări

semnificative ale funcției gastrice. Secreția bazală a acidului şi secreția stimulată de pentagastrină, concentrația bazală de gastrină şi golirea gastrică nu sunt influențate de prezența infecției H.pylori. În acelaşi timp, nivelul de gastrină stimulată de alimente şi concentrația serică a pepsinogenului I sunt semnificativ crescute la pacienții cu H.pylori prezent, în special cu tulpini CagA+.[193] *Warburton şi al*[320] sugerează că virulența bacteriană nu este responsabilă direct de creşterea concentrației de gastrină. Tulpinile CagA+ influențează gradul inflamației, care de fapt determină eliberarea exagerată a gastrinei de către celulele G.

Activitatea ureazică al H. pylori induce eliberarea amoniului şi creşterea pH, stimulând mărirea nivelului de gastrină[70]. Infecția H.pylori este asociată cu creşterea nivelului de histamină în mucoasa gastrică (în urma eliberării mai active a histaminei sau prin creşterea sintezei către celulele enterocromafin-like). Hp activează mastocitile, stimulând eliberarea histaminei prin reacții mediate de Ig E. Pe lângă aceasta, însuşi răspunsul inflamator la H.pylori poate elibera histamina din mastocite. Histamina inhibă eliberarea somatostatinei din celulele D (prin activarea receptorilor $H_3$)[318]. Absența efectului inhibitor al *somatostatinei* asupra celulelor G duce la creşterea nivelului de gastrină. În acelaşi timp, H. pylori produce o enzimă (N - metil histamina), care se leagă cu receptorii $H_3$. Receptorii histaminici tip3 ($H_3$) sunt implicați în reglarea secreției de acid şi somatostatin şi au un efect de "feed back" negativ pentru sinteza şi eliberarea histaminei (Figurile 12,13). Acest produs al H. pylori scade secreția histaminei şi are un efect inhibitor asupra sintezei somatostatinei către celulele D antrale (Figura 16).

Hypergastrinemia este determinată de mai mulți factori:

• citokinele, eliberarea cărora este indusă de TNF-a, scad secreția somatostatinei[20] şi stimulează direct celulele G, provocând hipergastrinemia[245];

• LPS care blochează receptorii celulelor G şi scad secreția somatostatinei[256];

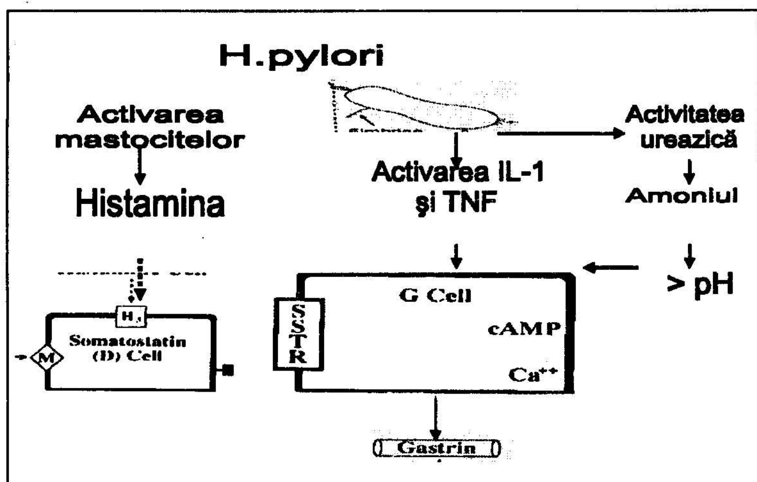



**Figura 16. Implicarea H.pylori în stimularea eliberării gastrinei către celulele G.**

Factori inflamatori stimulaţi de H.pylori activează celula G direct şi indirect
IL-1β - interleucine;
TNF-α - tumor necrosis factor.

• deficitul colecistokininei endogene, care controlează secreţia gastrinei, prin stimularea celulelor D[172];

• secreţia de către bacterie a proteinelor hidrosolubile care stimulează celulele G [121];

• amoniul produs de urează H.pylori, care duce la alcalinizarea pH şi stimularea secreţiei gastrinei[202];

Gastrina are un efect pozitiv asupra dezvoltării H.pylori, stimulându-i creşterea. Gastrina, colecistochinina şi pentagastrina sunt structural similare şi activează receptorii $CCK_B$ (pentru gastrină şi CCK). Pentagastrina şi CCK se leagă cu H.pylori, dar nu stimulează creşterea bacteriană[57]. *Yamaşita şi a.* [326] au descris efectul inhibitor al somatostatinei asupra creşterii H. pylori.

În lumina acestor descoperiri, interacţiunea „gazda-parazit" poate explica cauza colonizării antrului gastric, locul anatomic de localizare al celulelor G, producătoare de gastrină. În acelaşi timp,

hipergastrinemia indusă de infecţie favorizează expunerea bacteriei la concentraţii mari de gastrină[30].

În concluzie putem spune că factorii patogeni ai H.pylori alterează mucoasa gastrică antrală şi induc inflamaţia. Consecinţa acestei inflamaţii este dereglarea balanţei delicate între gastrină şi somatostatină, care aduce la creşterea nivelului de gastrină şi stimulează mărirea masei de celule parietale (hipersensibile şi numeroase – factor congenital), ducând la creşterea fluxului acid în stomac.



# CAPITOLUL II

## Semnificaţia clinică a infecţiei Helicobacter pylori

Helicobacter pylori colonizează mucoasa gastrică la aproximativ 40% din populaţia ţărilor dezvoltate şi 90 % din populaţia ţărilor slab dezvoltate[239]. Infectarea are loc cel mai des în copilărie şi decade întregi se prezintă în formă asimptomatică. În proporţie mică, dar semnificativă, microorganismul duce la dezvoltarea ulcerului peptic şi cancerului gastric[260,98]. Nu este clar de ce efectele infecţiei sunt diferite. Factori de mediu, proprietăţi genetice, imunologice, dietetice, sociale ale gazdei, virulenţa diferită a tulpinilor şi durata infecţiei sunt implicate în desfăşurarea proceselor patologice.

Studiile epidemiologice au demonstrat clar rolul etiologic major al infecţiei Helicobacter pylori în patologia gastrointestinală, incluzând ulcerul gastric şi duodenal, limfomul gastric MALT şi cancerul gastric distal[184].

Conform datelor Centrului Republican de Statistică medicală în Republica Moldova pe parcursul ultimilor 10 ani s-a înregistrat scăderea continuă a incidenţei şi prevalenţei ulcerului duodenal de la 16,2 (anul 1990) la 11,6 (anul 2000) cazuri la 10000 de locuitori şi 179,1 vs 128,8 respectiv. Începând cu era de eradicare Hp în Republica Moldova s-a înregistrat diminuarea incidenţei complicaţiilor hemoragice ale ulcerului peptic aproximativ de două ori [10].

Pacienţii cu ulcer duodenal sunt infectaţi cu tulpinile Hp virulente (Cag $A^+$ şi Vac $A^+$ )[112-114]. Alterarea maximală a mucoasei gastrice sub influenţa Hp se evidenţiază în mucoasa antrală. Această inflamaţie duce la dereglarea balanţei delicate între gastrină şi somatostatină. Acest fenomen este indus de hipergastrinemie, care stimulează masa celulelor parietale (hipersensibile şi numeroase – factor congenital) şi duce la creşterea fluxului acid în stomac, provocând dezvoltarea metaplaziei gastrice în bulbul duodenal. H. pylori colonizează mucoasa metaplazică, producând lanţul patogenic de alterare al epiteliului gastric.

Densitatea Helicobacterului pylori în mucoasa gastrică nu influenţează asupra dimensiunilor ulcerului[254]. Tratamentul antisecretor (în special cu IPP) şi eradicarea infecţiei H.pylori duce la dispariţia metaplaziei gastrice şi la vindecarea ulcerului peptic[291,16]. Este important de menţionat, că eradicarea Hp mai eficient ameliorează simptomele la pacienţii cu ulcer peptic decât la cei cu dispepsie non-ulceroasă, dar totuşi o treime din pacienţii ulceroşi după eradicare prezintă persistenţa simptomatologiei[32].

Interacţiunea între H.pylori şi preparatele antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS) provoacă un interes clinic major. Eradicarea H.pylori nu asigură prevenirea primară a ulcerului indus de AINS, dar este bine venită pentru profilaxia secundară, folosind concomitent supresia profundă a secreţiei gastrice[300].

Relaţilei epidemiologice între H.pylori şi cancerul gastric sunt larg acceptate. H. pylori constituie un factor de risc independent în dezvoltarea unui carcinom gastric şi Agenţia Internaţională de Cercetare a cancerului l-a clasificat ca carcinogen de categoria I. Recent a fost acceptat următorul model: gastrita cronică activă progresează în gastrită atrofică, care la rândul său prin metaplazie şi displazie duce la neoplasm[167,36]. Reacţia inflamatorie, indusă de H.pylori provoacă eliberarea radicalilor liberi de oxigen, care sunt responsabili de alterarea tisulară şi al DNA[221]. Amoniul eliberat în urma activităţii ureazice al H.pylori reacţionează cu conţinutul gastric şi formează monocloranina citotoxică, un oxidant puternic, care reacţionează rapid cu componentele celulare. Creşterea activităţii proliferative în mucoasa gastrică la pacienţii cu tulpinile Cag $A^+$ a fost evidenţiată de către *Huang*[72]. În prezenţa condiţiilor de creştere al turnoverului celular se măreşte posibilitatea de eroare în procesul de replicare şi favorizează diminuarea capacităţii reparative al DNA[131]. A fost evidenţiat că cancerul gastric bine diferenţiat este localizat mai frecvent în ariile infectate de H.pylori[60]. Este important de menţionat că nu la toţi pacienţii infectaţi cu Hp se dezvoltă cancerul gastric. Evaluarea factorilor de risc la pacienţii infectaţi cu Helicobacter pylori pentru dezvoltarea cancerului gastic este la momentul actual cea mai importantă problemă. În aceste condiţii multe studii recente au evidenţiat că virulenţa bacteriană[138,227], profilul genetic al citokinelor proinflamatorii[81,131,252] şi administrarea alcoolului, fumatul sunt factori de risc importanţi. Infecţia Hp poate reduce riscul

adenocarcinomului esofagian, dar creşte probabilitatea apariției carcinomului scuamos al esofagului[182].

Datele epidemiologice[330], experimentale şi clinice[174,173] arată prezența asocierii între limfomul gastric primar MALT ( mucosa-associated lymphoid tissue) – cancerul clonal al celulei B şi infectarea gastrică cu H.pylori. Bacteria induce dezvoltarea țesutului limfoid (MALT), care se formează în foliculi cu centrul germenativ şi celulele B reactive şi seamănă structural cu plăcile Peyer. MALT constituie o condiție absolut necesară pentru limfogeneză. Stimularea antigenică a H.pylori duce la activarea celulelor T. Persistența de lungă durată a infecției cronice duce la modificări genetice ale celulelor T, permanent stimulate. Celulele T din limfomul MALT au citotoxicitate mai mică şi capacitatea de a induce apoptoza este mai scăzută. Toate acestea duc la stimularea activității proliferative a celulelor B şi la dezvoltarea limfomului[259,325]. La pacienții cu populația de celule B monoclonale, care reprezintă treapta reversibilă a procesului de limfogeneză, tratamentul de eradicare a H.pylori reduce riscul de dezvoltare al limfomului[93].

Dispepsia funcțională este asociată cu simptomatologia dispeptică şi prezența semnelor histologice a gastritei cronice asociate H.pylori. Variabilitatea statutului cagA poate releva expresia clinică a infecției – cu cât tulpina este mai agresivă cu atât paternul sindromului dispeptic este mai distinct, mai sever şi modificările morfologice mai evidente. În simptomatologia dispepsiei funcționale este inclusă: durerea abdominală, sațietatea precoce, plenitudinea postprandială, balonarea, greața, voma şi eructațiile. Existența pacienților care suferă de dureri epigastrice, ce se remediază în timpul alimentației sau consumului de antacide şi altor tipuri de pacienți, care prezintă discomfort abdominal indus de alimentație şi ameliorat de medicația prochinetică, a indus clasificarea pacienților în două subgrupe principale, numite dispepsia ulcer-like şi dispepsia dismotiliti–like. A treia grupă de pacienți dispeptici cu perosis şi regurgitații cu conținut acid, propusă de *Talley*[294] şi numită dispepsia reflux-like a fost exclusă din definiția dispepsiei. Această simptomatologie este considerată ca apanaj al bolii de reflux gastroesofagian[186]. Pacienții care prezintă simptomatologia combinată (dureri, discomfort şi simptomatologie nespecifică) constituie un subgrup, numit dispepsia

neclasificabilă. Pacienţii, la care predomină durerea epigastrică, sunt mai frecvent infectaţi cu H.pylori decât pacienţii cu prevalenţa discomfortului abdominal[241].

În ultimii ani relaţiile dintre Helicobacter pylori şi BRGE sunt cele mai actuale. Riscul dezvoltării BRGE după eradicarea Hp este minimal, dar există diferenţe între populaţia asiatică şi vest-europeană[253]. Acest fapt este explicat prin colonizarea mai frecventă cu tulpinile CagA pozitive şi predominarea gastritei corpului gastric la pacienţii asiatici ce probabil măreşte riscul dezvoltării BRGE după eradicare Hp[323,267]. Paternul descris duce la suprimarea funcţională a celulelor parietale şi ca urmare a secreţiei gastrice. *Nwokolo*[219] a demonstrat că eradicarea Hp duce la creşterea nivelului plasmatic a ghrelinei – peptidului produs în stomac, care controlează apetitul, administrarea alimentelor şi masa corporală. Creşterea concentracţiei ghelinei, urmată de eradicarea Hp, poate induce creşterea masei ponderale, care la rândul său este un factor de risc pentru BRGE. Alţi cercetători nu observă modificarea dietei sau stilului de viaţă la pacienţii care au obţinut eradicarea Hp[224]. Eradicarea Hp la pacienţii cu BRGE este bine venită în contextul tratamentului antisecretor cu IPP de menţinere, pentru a duce la vindecarea gastritei şi posibil a diminua atrofia gastrică.

Studiile recente arată că infecţia H.pylori poate fi asociată cu diferite afecţiuni extraintestinale[100] Tulpinile Cag $A^+$ au o prevalenţă mai mare în afecţiunile extradigestive. Rolul H.pylori poate fi explicat de persistenţa infecţiei cronice şi implicarea factorilor patogeni ai bacteriei nu numai la nivelul local, dar şi extradigestiv. Citokinele (interleukin 1,6 şi 8; TNF-α) şi alţi mediatori celulari ai inflamaţiei sunt implicaţi în dismotilitatea vasculară şi induc diferite tulburări vasculare – de exemplu cardiopatie ischemică[26,41]. Infecţia activează factorii de hemostază – creşte nivelul factorului von Willebrand[40]; influenţează procesele de ateroscleroză[55], sindromul Raynaut[102], migrena[101], obstrucţiile arteriale ale vaselor magistrale[247]. Pacienţii cu infecţia H .pylori eradicată prezintă reducerea marcată a simptomatologiei.

Helicobacter pylori a fost identificat ca stimulator antigenic major, care duce la limfoproliferare cu asocierea diferitor patologii autoimune: afecţiunile autoimune ale tiroidei[92], diabetul insulino-dependent[222], sindromul Sjögren's (infiltrarea limfocitară a

glandelor salivare şi lacrimale)[282], aritmia idiopatică (prezenţa aritmiei, fără evidenţierea altor patologii cardiace)[95].

În ultimii ani multe publicaţii au descris posibilitatea relaţiilor între infecţia H.pylori şi afecţiunile dermatologice. Prezenţa infecţiei duce la stimularea sistemului imun într-o perioadă lungă de timp şi creşterea sensibilităţii vaselor cutanate la agenţii ce sporesc permeabilitatea vasculară. H.pylori favorizează pasajul transcelular al antigenilor alimentari prin epiteliul digestiv, inducând sensibilizarea alergică[188]. Pacienţii cu acnea rosacea şi simptomatologie dispeptică prezintă o seroprevalenţă înaltă pentru Hp, în comparaţie cu pacienţii numai cu acnea rosacea[9,299].

Multe publicaţii discută despre influenţa H.pylori asupra dezvoltării urticariei cronice. Mecanismele patogenice se desfăşoară prin: 1) creşterea producţiei de IgE, care este provocată de bacteria propriu zisă[178], mai ales în cazul încărcării gastrice masive cu bacterii[209]; 2) apariţia anticorpilor contra lipoproteinei 19 kDa al Hp[17] şi 3) dezvoltarea reacţiilor imune de cros-mimcrie[18].

Schönlein-Henoch purpura şi alopecia areată sunt, de asemenea, condiţii patologice asociate cu infecţia H.pylor[218]. Eradicarea infecţiei ameliorează simptomatologia entităţilor nosologice descrise.

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) este frecvent asociată cu infecţia H.pylori[12,43,97,96,123,160]. Multiple studii arată că eradicarea Hp induce remisiunea PTI[2,141,153]. Unul din mecanisme care explică aceste relaţii este cros - mimicria între proteina CagA şi anticorpii antiplachetari[292]. Infecţia Hp este frecvent înregistrată şi la pacienţii cu anemia fierodeficitară (AFD)[6,211]. H.pylori provoacă alterarea absorbţiei fierului alimentar prin dereglarea pH gastric şi nivelului de acid ascorbic[7,19]. Eradicare Hp duce la diminuarea sechestrării lactoferitunului în mucoasa gastrică (proces specific pentru pacienţii Hp pozitiv cu anemie fierodeficitară)[56].

Studiile recente evidenţiază implicarea H.pylori în apariţia greţurilor şi vomelor la gravide[251]. Un studiu serologic a confirmat aceste corelaţii[274], dar *Jacobson*[140] n-a găsit aceste asociaţii.

Prevalenţa infecţiei H. pylori la pacienţii care prezintă glaucom este mai mare. Eradicarea infecţiei are un efect pozitiv privind evoluţia glaucomului[157].

În domeniul hepatologiei: H.pylori alterează activitatea citoclromului P450 din ficat la pacienţii cu hepatită cronică de etiologie virală tip C[106]; bacteria a fost detectată în ţesuturile din hepatocarcinom şi nu a fost depistată în ţesutul hepatic non-tumoral[139]. *Ponzetto A*[246] descrie că la pacienţii cu prezenţa virusului hepatic C prevalenţa infecţiei H.pylori este mare.

La copii infecţia Hp aduce la întârzierea creşterii, dezvoltarea malnutriţiei şi carenţelor de micronutrienţi.[98,230,324] Eradicarea infecţiei ameliorează simptomatologia digestivă la 83% din copiii în vârstă de la 3 la 6 ani. La copiii cu prezenţa anemiei fierodeficitare, eradicarea Hp duce la normalizarea stării depoului de fier. *Russo-Mancuso G*[66] consideră că infecţia Hp poate cauza dezvoltarea deficitului de fier la copii.

Este puţin probabil că stratificarea pericolului de apariţie a anumitor afecţiuni, bazate pe caracterizarea tulpinilor H.pylori, poate complet explica diversitatea efectelor clinice, dar totuşi este un pas important pentru ajutorarea înţelegerii biologiei relaţiilor Helicobacter pylori – om[61].



# Capitolul III

# Diagnosticul infecţiei Helicobacter pylori

Nu există o tehnică ideală pentru detectarea infecţiei H.pylori. Ca şi în alte condiţii patologice, este absolut esenţial a pune un diagnostic corect. Sarcina testului diagnostic este diferenţierea persoanelor cu patologie de cele sănătoase.

Extrem de importantă pentru alegerea testului este cunoaşterea acurateţei metodei de diagnostic a infecţiei Helicobacter pylori (abilităţii de a produce rezultate corecte). Sensibilitatea şi specificitatea testului apreciază acurateţea lui (vezi glosarul). Sensibilitatea atestă ponderea pacienţilor la care va fi diagnosticată infecţia H.pylori. Specificitatea indică numărul rezultatelor "fals pozitive" care pot apare în timpul testării.

Toate metodele diagnostice se împart în metode invazive şi neinvazive. Metodele invazive cel mai des se folosesc în condiţii de asistenţă medicală specializată, precum metodele neinvazive pot fi utilizate şi în condiţii de asistenţă medicală primară. În prezent este recomandată folosirea combinată a mai multor teste, cu o sensibilitate şi specificitate acceptabilă, ce duce la îmbunătăţirea acurateţei diagnostice[61].

## *III.1 Teste pentru centrele specializate*

Fragmentul mucoasei gastrice, prelevat prin biopsie, se foloseşte la efectuarea metodelor invazive de diagnostic al infecţiei Helicobacter pylori. Aceste metode includ: examenul histologic, examenul bacteriologic şi testul rapid la urează.

### EXAMENUL HISTOPATOLOGIC

Examenul histologic este eficient, dar sensibilitatea şi specificitatea testului variază în acord cu experienţa şi calificarea patomorfologului.

La folosirea examenului histopatologic este recomandată aplicarea adiţională şi a altor teste[8]. Pentru acurateţea diagnostică este foarte importantă obţinerea biopsiei de mărime adecvată, cu

masa de aproximativ 5-10 mg (se evită forcepsul mic). Dezinfectarea endoscopului şi forcepsului permite prevenirea crosinfectării şi apariţiei rezultatelor fals pozitive.

Din zona angulară şi imediat supraanagulară de pe mica curbură nu se prelevă biopsia. În cazul gastritelor cronice de lungă durată, în această arie pot apărea glande de tip antral (care înlocuiesc glandele de tip fundic) ceea ce duce la diagnosticul eronat de gastrită atrofică cu metaplazie de tip pyloric.

Biopsiile antrale şi din corpul gastric se fixează în formol de 10%, se introduc în parafină şi apoi să secţionează (2-4μm). Pentru evoluarea histologica se aplică coloraţia cu hematoxilină şi eozină şi pentru examinarea H. Pylori – Gimenez, Warthin-Starry sau Giemsa. Cel mai des folosită este coloraţia Gimenez, fiindcă această metodă este rapidă, eficientă şi ieftină. Aplicarea coloraţiei speciale facilită identificarea H.pylori şi consecutiv îmbunătăţeşte sensibilitatea depistării infecţiei cu metoda histopatologică, în special când bacteriile sunt distribuite focal sau sunt puţine la număr.

Biopsiile sunt evaluate în acord cu Sistemul Sydnei, care include depistarea:

- H.pylori (densitatea);
- activităţii inflamatorii;
- infiltrării cronice cu celule inflamatorii;
- foliculilor limfoizi;
- glandelor atrofice;
- metaplaziei intestinale;
- displaziei.

Densitatea H.pylori se gradează în următorul fel:

"H.pylori 0 " – fără bacterii;

"H.pylori 1" – bacterii rare;

"H.pylori 2" – numerabile (în fragmentul bioptic care conţine aproximativ 30 foveole);

"H.pylori 3" – numeroase;

"H.pylori 4" – foarte numeroase.

Numărul de limfocite şi celule plasmatice în *lamina propria* atestă gradul gastritei. Prezenţa neutrofilelor polimorfonucleare în epiteliul superficial şi foveolar şi între foveolele gastrice defineşte activitatea inflamatorie. Atrofia aparatului glandular (parţială / difuză) se determină prin diminuarea numărului glandelor şi

creşterea cantității țesutului interstițial între glande, uneori acompaniată de hiperplazia muscularei mucoasei [234]. Metaplazia intestinală este determinată prin prezența celulelor tipice pentru intestinul subțire – celule absorbtive, celule goblet şi Panet. Aspectul metaplaziei intestinale totale este similar cu mucoasa jejunală. Forma incompletă este caracterizată prin:

a) numărul mic de celule absorbtive şi Panet;

b) producția mai evidentă a sulfomucinei din celulele goblet;

c) prezența celulelor imature intermediare[287,84].

Determinările suplimentare includ evaluarea prezenței şi numărului foliculilor limfoizi şi agregatelor de infiltrat limfocitar în *lamina propria*[333], evaluarea hiperplaziei foveolare şi gastropatiei chimice.[277] Gastrita cronică activă se depistează când se evidențiază prezența concomitentă a leucocitelor polimorfonucleare, cu foliculi limfatici şi / sau glande atrofice.

Modificările se gradează:

0 – absente;

1 – uşoare;

2 – moderate;

3 – marcate; (în paralel cu criteriile propuse în Sistemul Sydney).

Biopsiile prelevate din deferite arii gastrice se procesează separat. Dimensiunile şi orientarea fragmentelor bioptice (suprafața de tăiere a blocului de parafină cu epiteliu superficial al fragmentului orientat jos) sunt cruciale pentru diagnosticul corect.

Este ideal ca fragmentul bioptic să conțină:

– toată grosimea mucoasei, incluzând şi *muscularis mucosa*.

– secționarea fragmentului să fie perpendiculară suprafeței mucoasei.

Prezența epiteliului superficial şi foveolar este esențială pentru evaluarea colonizării H.pylori, fiindcă bacteria poate fi găsită exclusiv în acest tip de epiteliu. Forma, dimensiunile şi localizarea caracteristică a bacteriei permite diferențierea H.pylori de alte specii, care pot fi ocazional găsite în stomac (ca consecința aclorhidriei sau în urma pasajului pasiv prin tractul digestiv).

*Helicobacterul heilmanni* şi alte bacterii spiralate similare sunt uşor identificate prin morfologia lor tipică. Diferențierea formelor cocoidale a H. pylori de alte bacterii cocoidale poate induce dificultăți, în special când forma cocoidală a H.pylori nu este

însoţită de alte forme tipice a H.pylori. Aceste forme des se întâlnesc la pacienţii care au administrat tratament cu inhibitorii pompei de protoni sau au folosit recent antibiotice. Tehnica imunochimică poate clarifica situaţia.

Evidenţierea persistenţei gastritei active (după tratamentul de eradicare) reprezintă un semn indirect al prezenţei H.pylori în biopsiile cu absenţă aparentă a infecţiei. Descoperirea gastritei active induce necesitatea căutării bacteriilor supravieţuitoare.

Evoluarea leziunilor histopatologice şi densităţii H.pylori, folosind Sistemul Sydnei, permite compararea rezultatelor înainte şi după tratamentul de eradicare a infecţiei H.pylori. Acest sistem conţine definirea clară a modificărilor mucosale (inflamaţia, activitatea inflamatorie, atrofia, metaplazia intestinală) şi a gradului de colonizare al H.pylori.

Totuşi există două limite importante ale Sistemului Sydnei:

1. Leziunile degenerative (micropapule, microeroziuni) ale epiteliului superficial şi foveolar, care sunt caracteristice pentru majoritatea gastritelor H.pylori pozitive[92,134], nu sunt incluse în acest sistem. Aceste modificări sunt importante fiindcă se corelează cu producţia citotoxinei vacuolizante a H.pylori[301] şi dispar rapid după eradicarea bacteriei [104,278].

2. Caracteristica gastritelor, folosind Sistemul Sydnei, este bazată pe biopsiile antrale şi din corpul gastric. Biopsiile din regiunea angulară permit evoluarea leziunilor atrofice şi metaplaziei intestinale, unde aceste leziuni sunt prezente mai frecvent.

Avantajele şi limitele metodei histopatologice de diagnostic al infecţiei H.pylori sunt expuse în Tabelul 2.

Sensibilitatea şi specificitatea acestei metode este de 90%. Rezultatul examenului histopatologic este strâns legat de experienţa şi calificarea morfopatologului.

## EXAMENUL BACTERIOLOGIC

Cea mai specifică şi informativă tehnică, ce aduce cele mai detailate informaţii despre agentul patogen, este examenul bacteriologic, dar sensibilitatea poate fi influenţată de erorile apărute în momentul transportării şi procesării fragmentelor bioptice[183].

**Tabelul 2. Avantajele şi limitele examenului histopatologic (Adaptat din "Technical annex: tests used to assess *Helicobacter pylori* infection." Gut 1997; 41: Supp I2; S10-S18.)**

| Avantajele | Limitele |
|---|---|
| 1. Posibilitatea estimării extensiei infecției H.pylori simultan cu evoluarea leziunilor inflamatorii şi degenerative ale mucoasei.<br>2. Accesibilitatea în majoritatea instituțiilor medicale.<br>3. Posibilitatea evoluării retrospective a probelor prin reexaminarea lamelor sau blocurilor de parafină. | 1. Necesitatea examenului endoscopic pentru prelevarea fragmentului bioptic.<br>2. Metoda mult dependentă de experiența şi calificarea patomorfologului.<br>3. Limitele în diferențierea H.pylori de alte specii cu aspect morfologic similar.<br>4. Imposibilitatea studierii rezistenței antimicrobiene şi tipului bacteriei.<br>5. Rezultatul întârziat. |

Biopsiile gastrice sunt transportate în mediul de transport Stuart's sau în ser fiziologic steril. Incubația se face în condițiile microaerobice (5% $O_2$) şi de hipercapnie (5-10% $CO_2$) la temperatura de 37°C, timp de 10 zile. Sensibilitatea şi specificitatea acestui test este de 95% şi 80-90% respectiv.

Costurile ridicate şi necesitatea de timp îndelungat pentru obținerea rezultatului reprezintă unele din dezavantaje ale acestei metode.

Metoda se foloseşte numai în condițiile când este necesară determinarea sensibilității bacteriene la antibiotic, de exemplu după eşecul tratamentului de eradicare[28,108,240].

## TESTUL RAPID LA UREAZĂ

Testul rapid la urează se bazează pe capacitatea H.pylori de a produce ureaza, care transformă ureea în amoniu. Modificarea pH este evidențiată prin schimbarea culorii indicatorului *fenol roşu* din chihlimbarie în cea purpurie (Figura 17). Testul poate fi uşor preparat în laboratorul morfologic local, dar există şi chituri comercializate de diferite firme, ce produc reactive de laborator.

Acest test asigură obținerea unui rezultat rapid, care permite indicarea tratamentului de eradicare în aceiaşi zi cu endoscopia.

După metoda lui *Arvind*[11], un fragment bioptic din antrum şi unul din corp, după prelevarea biopsiei, imediat se afundă în două

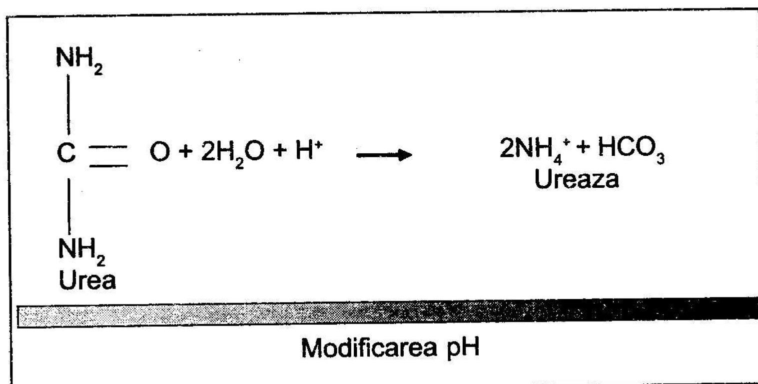



**Figura 17. Principiile efectuării testului rapid la urează.** După prelevarea biopsiei gastrice din zona antrală, bioptatul este introdus în container ce conţine soluţia de uree cu indicatorul *fenol roşu*. Sub influenţa ureazei, ureea este degradată cu formarea amoniului, ce are pH alcalin, inducând modificarea culorii indicatorului din galben în roşu, care se consideră ca semn de pozitivare a testului.

tube sterile cu 0,5 ml de soluţie de uree (1g/l) şi indicatorul *fenol roşu* (0,01%). Modificarea culorii soluţiei din galben în roşu se consideră ca pozitivarea testului. Modificarea culorii se monitorizează la 5,15,30,60,120 minute şi 24 ore (la temperatura camerei).

Pentru rezultatul pozitiv este necesară cantitatea, de cel puţin, 100.000 de bacterii. Sensibilitatea testului creşte prin mărirea concentraţiei indicatorului sau prin zdrobirea fragmentului bioptic înainte de testare.[110]

Rezultate fals pozitive pot apărea din cauza altor microorganisme producătoare de urează (streptococi sau stafilococi). Testul rapid la urează nu este recomandat pentru evaluarea post tratament, fiindcă sensibilitatea şi specificitatea lui este relativ mică, în special la pacienţii trataţi cu inhibitorii pompei de protoni, care sunt inhibitorii ureazei.

**|** Diagnosticul endoscopic de rutină a infecţiei Helicobacter pylori se va face prin obţinerea biopsiei din antru şi corpul gastric pentru efectuarea testului rapid la urează şi examenului histologic. 2++

Toate metodele bazate pe biopsie pot avea rezultate fals negative în cazul când sunt prelevate la o săptămână după terminarea tratamentului cu IPP, antibiotice sau bismut, mai ales când prelevarea se face numai din antrul gastric.

### TESTE NEINVAZIVE

Testele neinvazive la fel au o specificitate şi sensibilitate bună şi includ: testul respitrator cu uree marcată cu $C^{13}$ sau $C^{14}$, testul serologic, testul antigen fecal şi reacția de polimerizare în lanț.

### REACȚIA DE POLIMERIZARE ÎN LANȚ (PCR)

Acidul dezoxiribonucleic (ADN) al H.pylori poate fi amplificat cu ajutorul perechilor de *primeri* specifici ce conțin oligonucleotide. Analiza produsului amplificat este o metodă de detectare specifică şi sensibilă. Bacteria neviabilă va duce la pozitivarea testului. O altă problemă potențială a acestei metode este contaminarea cu ADN a pacientului precedent. Forcepsul pentru biopsie şi endoscopul pot fi sursa de contaminare, chiar după procedee standarde de curățare şi dezinfectare. De aceea, PCR în prezent are un rol limitat în confirmarea eradicării H.pylori după tratament. Un avantaj al PCR este determinarea moleculară a tulpinilor H.pylori, în special rezistente la antibiotice[54]. Această proprietate a testului este folosită în scop de cercetare. Aşadar, această tehnică este promițătoare, dar necesită justificare în mai multe studii comparative.

## *III.2 Teste pentru asistența medicală primară*

### EXAMENUL SEROLOGIC

Acest test este bazat pe determinarea în serul pacientului a imunoglobulinelor G specifice la H.pylori, prin metoda ELISA (ensime-linked immunosorbent assaya). La dispoziție sunt multiple chituri comerciale pentru detectarea IgG pentru H.pylori, care în special sunt destinate scining-ului populației pentru prezența infecției H.pylori. Rezultatele fals-negative pot apărea la copii, senili şi la pacienții imunocompromişi care nu au răspuns imunologic la infecție. Examenul serologic are un rol limitat pentru confirmarea eradicării H.pylori. Un indice de eradicare ar putea fi diminuarea cu 50% a titrului la 6-12 luni după tratament în comparație cu valoarea titrului pretratament.

Sensibilitatea şi specificitatea testului serologic de laborator este de 85% şi 79% respectiv[214]. Acuratețea acestui test este de 78% (68-82%)[288] 1+

Revista literară compară 36 de chituri comerciale, studiind 26.812 pacienți. Se comunică că sensibilitatea şi specificitatea medie a testului a fost de 92% şi 83% respectiv [216]. Chiturile care măsoară Ig A, IgG şi Ig M simultan sau numai Ig A nu sunt mai performante decât cele care măsoară numai Ig G. Acuratețea acestor teste este suficientă pentru diagnosticul eficient al infecției H.pylori. 2+

Testul salivar pentru H.pylori nu este atât de specific şi sensibil ca şi testul serologic. Există şi teste serologice expres care sunt indicate pentru administrarea în condițiile de ambulator de către medicul de familie. Acest test prevede prelevarea sângelui capilar sau venos cu obținerea rezultatului peste 15 minute.

Din păcate, sensibilitatea şi specificitatea testului serologic-expres nu este înaltă în comparație cu testul serologic de laborator. Evidențele recente au acumulat rezultate de la 3805 pacienți din opt studii care au sugerat că sensibilitatea a fost de 71,1% şi specificitatea de 87,6%.[309] Studierea acurateței diferitor chituri a arătat că sensibilitatea şi specificitatea a fost de 82-95% şi 83-94% recpectiv, cu o valoare predictivă pozitivă şi negativă de 89-91% şi 93-97% respectiv (vezi glosarul). 2+

Evaluarea prezenței anticorpilor pentru H.pylori în urină este o metodă absolut non-invazivă şi este bine venită mai ales la copii. Sensibilitatea şi specificitatea metodei este de 82-94 şi 68-83% respectiv.[175,223,273] Specificitatea acestui test este mai mică din cauza nivelului înalt de Ig G totală în urină.

## TESTUL ANTIGEN DIN FECALE

Detectarea antigenului H.pylori din materiile fecale se efectuează prin metoda imunoenzimatică. Un număr mare de pacienți au fost examinați, folosind testul antigen din fecale pentru diagnosticul inițial al infecției H.pylori.

Sensibilitatea şi specificitatea medie a metodei a constituit 94,3-98% şi 90-99% respectiv[67,335,321,5,154].Terapia de eradicare şi administrarea omeprazolului semnificativ reduce acuratețea testului[137,187]. 2+

## TESTUL RESPIRATOR CU UREA MARCATĂ CU $C^{13}$ sau $C^{14}$

Testul respirator cu uree foloseşte izotopul de $C^{13}$ (non - radioactiv) sau $C^{14}$ (radioactiv). Metoda este inofensivă cu o sensibilitate şi specificitate înaltă (95% şi 100% respectiv). Acest test constă în colectarea aerului înaintea şi la 30 minute după administrarea soluției de uree marcată cu $C^{13}$ sau $C^{14}$. În caz dacă H.pylori este prezent, enzima bacteriană ureaza hidrolizează ureea în $^{13/14}CO_2$, care eventual va fi excretată în aerul expirat. Rezultatul fals-negativ poate apărea dacă testul se efectuează la o săptămână după administrarea inhibitorilor pompei de protoni, preparatelor ce conțin bismut, antibioticilor sau după chirurgia gastrică.

Testul respirator cu uree este metoda preferabilă, care se foloseşte pentru confirmarea eradicării infecției H.pylori. Această metodă se utilizează după o lună de la terminarea tratamentului de eradicare a infecției H.pylori.

Folosirea testului respirator cu uree marcată cu $^{13}C$ nu are contraindicații (nu conține material radioactiv) şi poate fi efectuat de nenumărate ori la acelaşi pacient.

Aşadar, din momentul introducerii, testul respirator este pe larg folosit pentru diagnosticul infecției şi confirmarea eficienței tratamentului de eradicare.[191]

Trialuri controlate randomizate au arătat că acuratețea testului este de 94,8% pentru diagnosticul infecției H.pylori şi de 95,4% pentru confirmarea eradicării.[150] Testul nu se efectuează timp de două săptămâni după tratament cu IPP şi timp de patru săptămâni după tratamentul cu antibiotice.[74] 1++

Pentru Republica Moldova testul antigen din fecale şi testul respirator cu ureea marcată nu sunt accesibile, dar luând în considerație prevalența înaltă a infecției testul serologic de laborator este un test alternativ.

Analiza comparativă a testelor este prezentată în Tabelul 3

## Tabelul 3. Metode de diagnostic a infecţiei Helicobacter pylori

| Metoda diagnostică | Indicaţii principale | Sensibilitate* (%) | Specificitate* (%) |
|---|---|---|---|
| Metoda histologică | Diagnostic | 98 | 90 |
| Metoda bacteriologică | Sensibilitatea H.pylori la antibiotice | 80-90 | 95 |
| Testul rapid la urează | Diagnostic rapid în sala de endoscopie | 90 | 90 |
| Metoda serologică | Sciniing şi diagnostic | 90 | 90 |
| Testul antigen din fecalii | Diagnostic | 90 | 90 |
| Testul respirator cu uree | Pentru confirmarea eradicării | 95 | 100 |

• vezi glosarul

## *III.3 Selecţia testului diagnostic*

### DIAGNOSTIC PRE-TRATAMENT

Pentru diagnosticul infecţiei H.pylori în condiţii de asistenţă medicală primară la pacienţii cu sindrom dispeptic de cel puţin 2 săptămâni este util testul serologic ELISA şi testul respirator cu uree marcată.[303] 2+

Trialuri care au comparat folosirea testelor invazive şi neinvazive consideră că acurateţea lor este similară.[169,189]

Indicarea endoscopiei digestive superioare la prima evaluare este una din metodele de abordare a pacienţilor cu sindrom dispeptic, dar această metodă nu este cost eficientă mai ales la pacienţii tineri fără prezenţa semnelor de alarmă. 1+

Medicii de familie des pun întrebarea dacă testele non-invazive pentru detectarea infecţiei H.pylori pot fi utilizate ca substituent al examenului *endoscopic/radiologic cu bariu* la unii pacienţi cu sindrom dispeptic? Există mai multe strategii de aplicare a testelor diagnostice.

Strategia „testare și endoscopie" constă în aplicarea testului non-invaziv pentru depistarea prezenței infecției Helicobacter pylori și executarea endoscopiei la pacienții care au avut rezultate pozitive la testare. Din păcate, nu este varianta cea mai eficientă și mai puțin costisitoare. Totuși, la pacienții tineri H.pylori negativi, cu sindrom dispeptic, care nu se asociază cu administrarea AINS la examenul endoscopic modificările organice, în afara esofagitei, se găsesc rar[236]. Așadar, acest grup de pacienți poate fi tratat simptomatic imediat după aplicarea testului non-invaziv, iar în cazurile de evoluție nefavorabilă a simptomelor li se va face endoscopia digestivă superioară.

Strategia „testare – tratament" este cea mai potrivită pentru pacienții tineri cu sindrom dispeptic la care lipsesc semnele de alarmă (disfagia, vomele recurente, scăderea 1++ ponderală semnificativă neintenționată, semnele de anemie, masele abdominale palpabile). Această strategie include aplicarea testelor non-invazive și efectuarea tratamentului de eradicare la pacienții H.pylori pozitivi. Endoscopia digestivă superioară li se va indica numai în caz de persistență a simptomatologiei. Eficiența strategiei este susținută de evidențe calitative.[169,189,123,143,236]

Avantajele strategiei „testare – tratament" sunt:

• beneficiile simptomatice obținute în urma eradicării infecției (la un subgrup mic de pacienți cu dispepsie funcțională)

• reducerea riscului de apariție a ulcerului peptic

• reducerea riscului de apariție a cancerului gastric

• reducerea reacțiilor adverse potențiale provocate de interacțiunea infecției și administrarea îndelungată a inhibitorilor pompei de protoni.

Dezavantajele acestei strategii sunt:

• riscuri potențiale ale folosirii tratamentului antibacterian (dezvoltarea rezistenței, complicațiilor)

• posibilitatea apariției esofagitei de reflux după eradicarea infecției H.pylori.

Pacienţii cu prezenţa dispepsiei şi semnelor de alarmă necesită trimiterea la specialist pentru examinarea detailată. Pacienţii în vârsta de peste 45 ani cu dispepsie necomplicată necesită evaluarea prin aplicarea endoscopiei digestive. $2^{+}$ Radiografia cu contrast a esofagului, stomacului şi duodenului se aplică în cazul când nu există posibilitatea de a folosi endoscopia sau pacientul nu poate tolera examenul endoscopic.

## TESTASREA DUPĂ ERADICARE

Testul respirator cu uree marcată este eficient pentru evaluarea eradicării infecţiei H.pylori. Şapte studii, care au examinat eficienţa folosirii testului respirator cu uree marcată, au observat că sensibilitatea şi specificitatea lui a fost de $2^{++}$ 90%.[308] Este necesar de menţionat că testul serologic poate fi folosit pentru evaluarea eradicării nu mai devreme de 3 luni de la administrarea terapiei de eradicare[107].



# CAPITOLUL IV

# Tratamentul infecției Helicobacter pylori

Infecția Helicobacter pylori este implicată în dezvoltarea ulcerului gastric, ulcerului duodenal şi gastritei cronice. Tratamentul infecției contribuie la vindecarea ulcerului, reduce sau exclude recurența ulcerului, diminuă numărul complicațiilor, în deosebi ale celor hemoragice şi, nu în ultimul rând, poate preveni apariția cancerului gastric şi atrofiei gastrice.

## *IV.1 Scopul tratamentului*

Este eradicarea microorganismului din tubul digestiv. Eradicarea H.pylori este definită ca dispariția germenului, confirmată prin examenul histologic sau bacteriologic, testul rapid la urează sau testul respirator cu uree marcată $^{14}C$, care se va efectua la 4 săptămâni (sau mai mult) după terminarea tratamentului antibacterian. Rata de eradicare de 90% se consideră rezonabilă[59]. Clearance-ul H.pylori reprezintă absența Hp la sfârşitul tratamentului sau în primele 4 săptămâni de la terminarea tratamentului antibacterian (rezultatul fals – negativ). Clearance-ul este rapid urmat de recurența infecției[319].

***Schema* terapeutică ideală*** trebuie se fie efectivă (rata de eradicare 100%), simplă (de scurtă durată şi cu o cantitate optimală de medicamente), liberă de efecte adverse şi puțin costisitoare. Eradicarea infecției este o problemă dificilă, fiindcă bacteria se află sub stratul de mucus aderent de mucoasa gastrică. Diminuarea eficienței tratamentului este indusă:

1) de concentrația mică a medicamentului în lumenul şi criptele gastrice (mucusul greu se penetrează);

2) de scăderea activității antibacteriene ale unor antibiotice în condițiile pH acid;

---

* Schema tratamentului – medicamentele , doze, numărul prizelor, durata tratamentului

3) de rezistența la antibiotice – primară sau dobândită;
4) de modalitatea de administrare şi durata tratamentului;
5) de complianța mică a pacienților şi efecte adverse induse de preparate folosite pentru tratament[217].

## *IV.2 Medicația*

folosită pentru eradicarea infecției H.pylori se împarte în două grupe mari: agenți antisecretorii şi droguri cu acțiune anti-H.pylori.

***Agenții antisecretori*** ce se folosesc în schemele de tratament de eradicare H.pylori. În aceste scheme se utilizează două grupe de preparate – inhibitorii pompei de protoni (folosite mai larg) şi antagoniştii receptorilor $H_2$.

### INHIBITORII POMPEI DE PROTONI

În țările europene se folosesc şase clase de inhibitori ai pompei de protoni (IPP) (omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, esomeprosol, pantoprazol şi tenatoprozol), primele trei sunt disponibile în Republica Moldova. Prezența unui spectru larg de preparate dintr-o clasă pe de o parte şi absența experienței personale pe de altă parte provoacă multiple întrebări în legătură cu alegerea medicamentului optimal.

Cele mai importante caracteristici ai inhibitorilor pompei de protoni, care permit efectuarea alegerii optimale, sunt: timpul în care medicamentul începe acțiunea, intensitatea şi durata inhibiției secreției de acid.

Inhibitorii pompei de protoni blochează secreția de acid clorhidric la nivel intracelular. IPP au structura comună – sunt derivați ai bensimidasolului şi sunt baze lipofile slabe, care se ionizează şi se activează la pH acid (Figura 18). Aceşti agenți sunt prodroguri care necesită să fie activați (protonați) în canaliculii secretorii şi apoi inhibă pompa de protoni cu un mecanism comun.

### FAZELE MECANISMULUI DE INHIBIȚIE A SECREȚIEI ACIDULUI CLORHIDRIC CĂTRE INHIBITORII POMPEI DE PROTONI

*Prima fază a mecanismului de inhibiție este absorbția prodrogului.* În mediul acid al stomacului IPP se activează şi greu se absorb. Din această cauză preparatele se produc în microcapsule enterosolubile, ce le protejează de sucul gastric. La pH neutral

(din intestinul subțire) IPP se află în forma neprotonată și ușor pătrunde prin membranele biologice, ducând la absorbția rapidă ($T_{1/2}$ = 1 oră)[243]. În formă neionizată și neprotonată ușor penetrează membrana celulei parietale, creând un gradient pH, ce asigură nivelul înalt al acidifierei canaliculilor secretorii (pH~0,8).

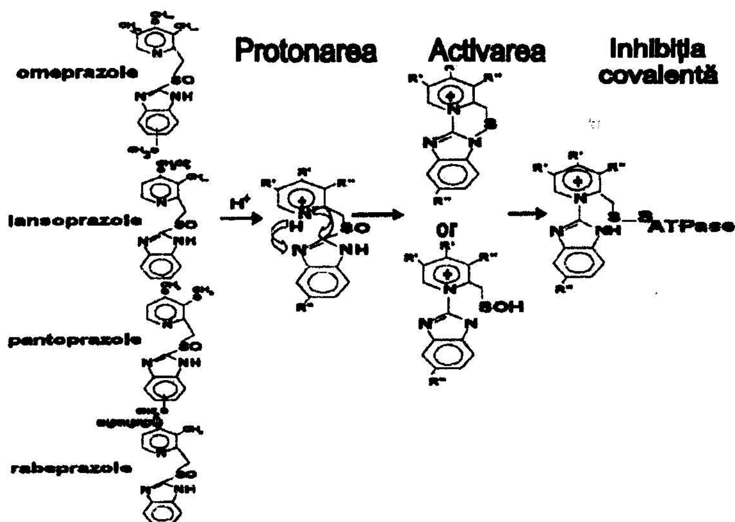



**Figura 18. Structura IPP:**
sunt bazele amfolitice slabe și se acumulează ca prodrog în canaliculii secretorii ai celulei parietale active. Toate IPP sunt catalizate în formă tiofilică reactivă. Cu ajutorul lor peridinile reacționează cu 2C al benzimidazolelor cu formarea acidului sulfenic, care în continuare formează sulfenamid. Sulfenamidul reacționează cu cisteinele de pe suprafața luminală a pompei protonice. Cisteina 813 este locul comun pentru legare cu toate IPP și are un rol crucial pentru inhibiția enzimei. Cys 892 reacționează cu omeprazol, lansoprazol și rabeptrazol; cys 822 cu pantoprazol.

**(Adaptat din Worfe M, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome: Gastroenterology 2000; 118:S9-S31).**

*Faza cumulării prodrogului în canaliculii secretorii.* Viteza cumulării inhibitorului pompei de protoni în canaliculii secretorii ai celulei parietale este determinată de constanta de ionizare sau de disociere – **$pK_a$**, care diferă în dependenţă de generaţie a IPP.

IPP sunt piridine slab protonabile, cu $pK_a$

~ 3,0 la pantoprazol;

~ 4,0 la omeprazol, esomeprazol, lansoprazol şi

~ 5,0 la rabeprazol

($pK_a$ – este nivelul pH la care 50% de substanţe se protonează).

În cazul când substanţa se află în mediu cu pH mai mic decât $pK_a$, ea se protonează, devenind pozitiv încărcată, ce duce la pătrunderea mai dificilă prin membrane. Cel mai mic pH în organismul uman se întâlneşte în canaliculii secretanţi (0,8-1,0) a epiteliului gastric. Anume aici şi se acumulează IPP. Aşadar, un pH mic din canaliculii secretanţi, pe de o parte, şi nivelele $pK_a$, pe de altă parte, permit cumularea selectivă a IPP în celula parietală în concentraţii care depăşesc de o mie de ori concentraţia medicamentului în sânge.

Nivelul de $pK_a$ diferit al IPP explică capacitatea diferită de cumulare în celulele parietale, diferenţele în gradul de activitate şi stabilitate în mediul acid al acestor medicamente.[279] Rabeprozolul are cea mai mare $pK_a$, ceea ce explică transformarea lui precoce în forma activă în comparaţie cu alţi IPP şi asigurarea unei inhibiţii mai rapide a pompei de protoni.[286,322] Pe lângă aceasta, $pK_a$ reflectă stabilitatea substanţei în mediul acid. Rabeprazolul din cauza $pK_a$ mare are o stabilitate mică în mediul acid şi uşor se activează nu numai la un pH acid, dar şi în mediul slab acid.

La pH $< 3$ toţi reprezentanţii IPP se acumulează rapid în canaliculii secretorii, dar creşterea pH duce la diminuarea vitezei cumulării în primul rând IPP cu $pK_a$ mic; la pH $> 3$ scade viteza cumulării pantoprazolului, la pH $> 4$ – omeprazolului, esoprazolului, lansoprazolului.

Majoritatea celulelor parietale au pH în jur de 1, dar o parte din ele – în jur de 3. Acest fapt este explicat prin gradul diferit de stimulare al celulelor parietale şi vârsta celulară. Din cauză că rabeprazolul este extrem de nestabil şi la pH = 3, devenind activ în aceste condiţii, inhibă pompa de protoni nu numai la celulele parietale mature, dar şi la cele tinere, care au o stimulare

insuficientă. Aşadar, constanta disocierii ($pK_a$) înaltă şi instabilitatea în diapazonul larg al pH asigură eficienţa maximă al rabeprazolului.

*Faza activării prodrogului sub acţiunea acidului.* Aşadar, IPP sunt acumulaţi selectiv în canaliculii secretanţi ai celulei parietale, unde suferă conversia (catalizată de acid) în substanţe reactive – sulfenamid tiofilic sau acid sulfenic (care permanent are cationi). Rata conversiei variază în funcţie de compoziţie, $pK_a$ şi alte detalii structurale.

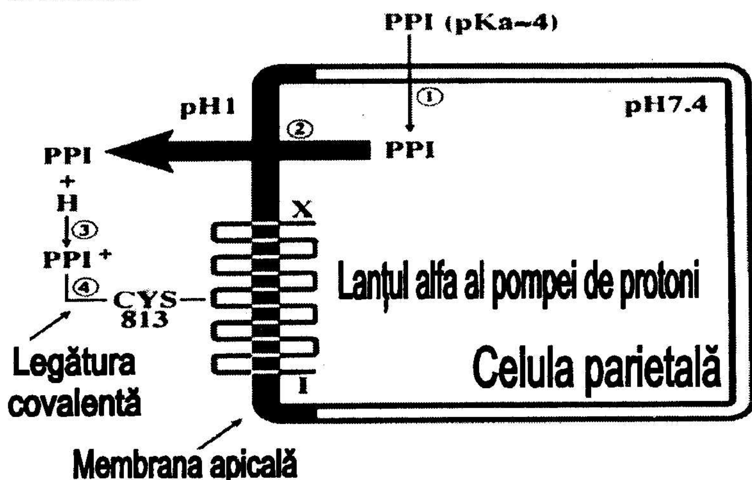



**Figura 19. Mecanismul acţiunii inhibitorului pompei de protoni asupra $H^+ K^+$ - ATP-azei.**
**Primul pas** – pătrunderea în celula parietală.
**Al doilea pas** – întrarea în canaliculii secretanţi ai celulei parietale, unde pH = 1 sau mai mic.
**Al treilea pas** – ionizarea inhibitorului de la sulfenamidul cationic ($PPI^+$), care duce la concentrarea preparatului.
**Al patrulea pas** – formarea legăturii covalente cu cysteina (CYS) din poziţia 813 a lanţului α, apariţia cysteilsulfonamidei, care blochează pompa de protoni.

**(Adaptat din Feldman M. Gastric secretion: Normal and Adnormal. In *Slesinger M,Fordtran JS,eds. Gastro-intestinal and Liver Disease : Pathophisiology / Diagnosis/ Managenetnt.* 6$^{Th}$ Ed. Philadelphia :WB Saunders Company, 1998; pp. 587-603.)**

*Blocarea $H^+,K^+$-ATF-asei.* Forma activă a IPP intră în reacție cu cisteinul de pe suprafața enzimei, ducând la inhibiție covalentă a enzimei prin formarea legăturii disulfidice. Grupul sulfidril al cysteinei 813 din partea luminală a lanțului α al H+/K+-ATP-azei (Figura 19) are un rol crucial în inhibiția enzimei. Formarea cystenilsulfenamidei duce la blocarea canalelor ionice implicate în eliberarea $H^+$ ($H_3O^+$). Creşterea pH intragastric provoacă creşterea nivelului de gastrină în ser, stimulând eliberarea histaminei din celulele enterocromofin-like. Histamina activează celulele parietale, stimulează RNA (mesagerul subunității α al H+/K+-ATP-azei)[134], inducând sinteza lanțului α al pompei de protoni. Inserarea lanțului α, nou sintetizat, în membrana apicală "frânează" efectul inhibitor al IPP.

Pentru stadiul final al mecanismului de acțiune sunt caracteristice aceleaşi diferențe. Derivații sulfenamidelor reacționează cu $H^+,K^+$-ATF-asa cu viteza direct proporțională vitezei transformării în sulfenamide reactive: rabeprazolul > omeprazolul = esoprazol = lansoprazolul > pantoprazolul. Concentrația preparatului cu care se obține jumătatea efectului maximal (obținerea pH = 2) diferă mult: de la 0,07 mkM la rabeprazol, la 0,47 – la omeprazol. Acest fapt permite administrarea dozelor mai mici ale rabeprazolului în comparație cu alți IPP.

Întârzierea instalării efectului de inhibiție este indus de necesitatea acumulării şi activării IPP. Restabilirea secreției acide la fel este întârziată din cauza formării legăturilor covalente între IPP şi enzimă şi depinde de turnoverul proteinelor pompei şi reversibilității biologice a legăturilor disulfide. Sunt necesare 24-48h pentru restabilirea capacității maximale a secreției de acid.

Mulți medici practicieni consideră că inhibiția secreției acidului clorhidric de către preparatele antisecretorii potente are o influență negativă asupra proceselor de digestie. Dar nici unul din preparatele antisecretorii existente nu induce aclorhidrie absolută. Sub influența acestor preparate are loc inhibiția secreției, dar nu în aşa măsură pentru a împiedica procesele de digestie şi în special procesele de hidroliză a proteinelor.

IPP au eficiență maximală când celula parietală este stimulată a secreta acid (cu alimente, gastrină sau neural), de aceia acest medicament este necesar de administrat numai până sau în timpul mesei şi nu poate fi folosit în combinație cu $H_2$ blocanți,

prostoglandine sau alţi agenţi antisecretorii sau pe nemâncate[248]. Administrarea IPP este preferabilă înaintea micului dejun, fiindcă secreţia acidă este stimulată cu maximă eficacitate după o perioadă mare de post (8h – noaptea). Din cauza instabilităţii mari ai rabeprazolului la mediul acid şi proprietăţilor de activare la pH>3, acest preparat poate fi administrat în orice timp al zilei.

Sunt raportate deferenţe în metabolismul IPP, care influenţează efectul de inhibiţie a secreţiei de acid. Toate derivatele bensimidasolice sunt metabolizate în ficat de către citocromul P-450. Metabolismul rabeprazolului diferă mult, fiindcă el se efectuează preponderent prin transformarea neenzimatică în tioefirul rabeprazolului. Efectul antisecretor al rabeprazolului nu depinde de polimorfismul genetic al citoicromului ce explică efectul mai rapid şi adecvat al preparatului.

Inhibitorii pompei de protoni acţionează direct asupra H.pylori (mecanismul exact de acţiune nu este clar)[52]. IPP blochează activitatea ureazică a H.pylori[210], inhibă bacteria prin mecanisme ureaz-independente[197]. Pe de altă parte, supresia totală a secreţiei acide nu permite neutralizarea amoniului, produs prin hidroliza ureei, acumularea de amoniu este toxică şi duce la distrugerea "suicidală" a bacteriei[114].

Acţiunea indirectă constă în prelungirea duratei de viaţă a imunoglobulinelor secretate în lumen, datorată pH-ului ridicat de IPP. Din alt punct de vedere H.pylori augmentează efectul antisecretor al omeprazolului. Creşterea severităţii gastritei în corpul gastric la pacienţii H.pylori pozitivi în timpul tratamentului cu omeprazol poate afecta capacităţile acid secretorii a mucoasei oxintice. Omeprazolul diminuă densitatea H.pylori în regiunea antrală ce duce la reducerea hipergastrinemiei induse de H.pylori[77].

Acţiunea directă a rabeprazolului asupra H.pylori este mult mai potentă din cauza că concentraţia lui minimală inhibitorie, necesară pentru distrugerea a 90% din H.pylori, este de 30 de ori mai mică decât a omeprazolului[99] (Figura 20).

Efectele adverse ale inhibitorilor pompei de protoni constau în: inhibiţia secretorie prelungită; hipergastrinemie; hiperplazia celulelor enterocromafin-like. Tratamentul cu alte medicamente, care interacţionează cu citocromul P-450 poate influenţa metabolismul IPP. Efectele sus numite sunt mai puţin specifice pentru rabeprazol[136,137].

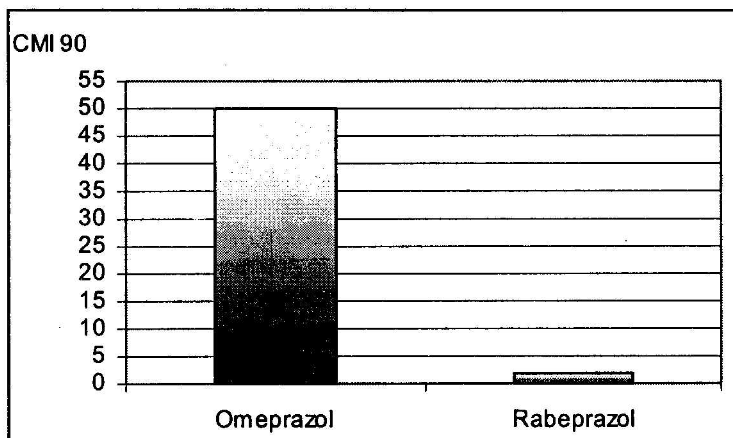



**Figura 20. Concentraţia minimală inhibitorie a IPP necesară pentru inhibiţia 90% H.pylori (in vitro)**

**(Adaptat Fudliyama K. MIC 90 rabeprazol vs omeprazol against Helicobacter pylori . Amer J Gastroenterol – 1994 –Vol 89 1371)**

*Antagoniştii receptorilor $H_2$* (ranitidina, famotidină, nizatidina) se folosesc mai rar în schemele de tratament de eradicare a infecţiei H.pylori.

Potenţialul antisecretor al $H_2$-blocatorilor este mai mic în comparaţie cu IPP. Aceasta poate fi explicat prin faptul că $H_2$-blocatori receptorii histaminici ai celulei parietale blochează prima fază a stimulării secreţiei de acid mediată de histamină. Dar mai rămân şi alţi stimulenţi externi, aşa ca acetilcolina şi gastrina, care se leagă cu receptorii specifici ai celulei parietale şi fluxul extracelular de $Ca^{2+}$, care participă la activarea pompei de protoni.

În timp ce folosirea inhibitorilor pompei de protoni duce la blocarea pompei de protoni propriu zise, aşa dar blocând faza finală a secreţiei de acid clorhidric. În aceste condiţii nici unul din stimulenţii exogeni enumeraţi (histamina, gastrina, acetilcolina, fluxul extracelular de $Ca^{2+}$) nu este potent (Figura 21).

Tratamentul de menţinere bazat pe $H_2$ blocanţi se prescrie în caz de: ulcer peptic complicat cu hemoragie sau perforaţii[168]; în

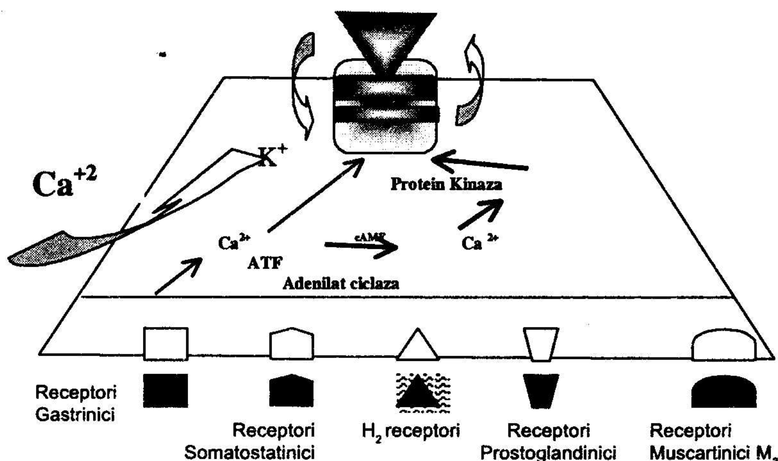



**Figura 21. Schema celulei parietale.**
Receptorii $H_2$, gastrinici şi acetilcolinici stimulează sectreția acidului clorhidric, dar receptorii prostoglandinici şi somatostatinici inhibă secreția.
**(Adaptat din Sachs G, et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995; 35: 277-305.)**

caz de eşec al eradicării H.pylori (intoleranța efectelor adverse sau complianța joasă) şi persistența simptomatologiei dispeptice (vezi Capitolul VI.7.6).

## *Agenții cu acțiune anti-H.pylori*

H.pylori are o sensibilitate înaltă *in vitro* la mai multe antibiotice (cu concentrația minimă inhibitorie $\leq$ 1mg/l ), dar *in vivo* eficacitatea este surprinzător de mică. În special bismutul, tetraciclina şi posibil furozalidonul sunt considerați agenți cu activitate luminală, în timp ce metronidazolul, macrolidele pot avea activitatea sistemică. Distincția între activitatea locală şi sistemică poate să nu fie aşa de strictă, fiindcă antibioticele se excretă în bilă şi refuxul entero-gastric posibil poate să contribuie la activitatea locală. Concentrația minimă inhibitorie (CMI) a antibioticelor (amoxicilina, claritromicina) diminuă când pH intragastric creşte de la 3,5 la 5,5.

## AMOXICILINA

Unul din cele mai studiate antibiotice pentru tratamentul de eradicare este amoxicilină. CMI este de 0,12 mg/L[302]. Activitatea antibacteriană a amoxicelinei creşte, când pH intragastric se apropie de 7. Amoxicilina se absoarbe în stomac şi intestinul subţire. Comprimatele şi suspensia reprezintă forme galenice mai acceptabile decât capsulele din gelatină, fiindcă primele se distribuie mai uniform în stomac, contactând cu mucoasa gastrică timp mai îndelungat[255,33]. Eficienţa suspenziilor de amoxacilină creşte în cazul administrării pre-prandiale[14]. O formă solubilă a amoxicilinei reprezintă Flemoxin Solutab (Yamanouchi), care se distribuie uniform în stomac, asigurând acţiunea locală adecvată. Rezistenţa primară la amoxicilină apare extrem de rar. Efectele adverse: alergie, candidoză, diareea, colită pseudomembranoasă. Clearance-ul H.pylori în monoterapie este de 45-90%, eradicarea – numai 30%[321].

## TETRACICLINA

H.pylori este foarte sensibilă *in vitro* la tetraciclină (CMI = 0,12-1,2 mg/L). Tetraciclina este activă în pH acid. Tetraciclina se leagă de subunitatea ribosomală 30S şi blochează accesul ARNt la complexul ARN ribosomal, ce duce la inhibiţia sintezei proteinelor bacteriene[321]. Rezistenţa la tetraciclină nu este raportată.

## MACROLIDELE

Macrolidele constituie un grup de antibiotice cu ciclu lactonic. Eritromicina şi claritromicina sunt macrolizii folosiţi în tratamentul de eradicare a infecţiei H.pylori. Claritromicina este mai puţin sensibilă la efectele negative ale pH acid, mai bine pătrunde în mucoasa gastrică decât eritromicina. *In vitro* CMI este de 0,03 mg/L (de 8 ori mai mică decât la eritromicină). Pentru a fi activate, macrolidele pătrund în celula bacteriană. Membrana externă a bacteriilor Gram negative poate fi un obstacol pentru această pătrundere. În interiorul celulei macrolidele se leagă cu ribosomii (în zona peptidil transferazei, care corespunde domeniului V al ARN-ului ribosomal 23S) şi inhibă reacţia de translocare în procesul de alungire al lanţului de polipeptid.[38]. Aproximativ 10% din tulpinile H.pylori sunt rezistente la claritromicină[198]. *Versalovic şi colab*[315] au arătat existenţa mutaţiei în domeniul V al ARNr 23S

(bucla peptidil transferazei) care duce la diminuarea afinităţii ribosomilor H.pylori la claritromicină. La tulpinile rezistente la claritromicină rata de eradicare este de 50%, precum rata de eradicare la tulpinile sensibile este de 90%. Aşadar, din macrolide în schemele de eradicare este preferabilă claritromicina, de exemplu (Fromilid KRKA).

## BISMUT

Sărurile de bismut se folosesc în medicină din secolul al XVIII. Proprietăţile antibiotice au permis folosirea lor în schemele de eradicare a infecţiei H.pylori. Se folosesc două preparate de bismut subcitric coloidal (BSC) şi subsalicilatul de bismut. BSC se acumulează în membrana bacteriană, ducând la dezintegrarea microorganismului şi pierderea proprietăţilor de aderare a H.pylori pe celula epitelială[132]. *In vitro*, diminuă degradarea fosfolipidelor prin inhibiţia activităţii fosfolipazei H.pylori[117,71]. În final, înhibă sinteza ureazei, care protejază H.pylori de efectele bactericide ale acidului gastric, prin ce contribuie la activitatea antibacteriană a sărurilor de bismut[281]. În mediul acid BSC formează cu glicoproteinile mucoasei alterate un complex cu efect protector (previne difuziunea acidului clorhidric), inhibă degradarea factorului epidermal de creştere, ce duce la accelerarea regenerării epiteliului alterat – toate acestea îi asigură proprietăţi gastroprotectoare.

Ranitidina bismut citrat este un compus, care are proprietăţi antisecretorii ale ranitidinei şi proprietăţi antibacteriene ale bismutului. Noua moleculă are o solubilitate mare, ce îi permite penetrarea rapidă a mucusului aderent[190]. De-nol este unul din preparatele de bismut înregistrat în Republica Moldova.

## CHIMIOTERAPIA

Metronidazolul este larg folosit în schemele de eradicare, are concentraţie inhibitorie minimă de 2 mg/L. Este activ secretat în sucul gastric şi salivă, eficienţa nu depinde de pH. Metronidazolul se reduce prin acceptarea electronului de către nitro grupă, de la transfer proteic. Tulpinile rezistente au abilitate mai mică de a realiza redox potenţial, necesar pentru reducerea metronidazolului[46]. Mutaţiile genei *rdxA* induc apariţia nitroreductazei defecte[111], care la rândul său este responsabilă de rezistenţa microorganismului la metronidazol. Rezistenţa des apare după eşuarea tratamentelor de scurtă durată. Efecte adverse: greaţă, gust metalic, limba încărcată, diaree, cefalee.

## IV.3 Tipurile terapiei de eradicare

***Monoterapia*** – efect minim cu risc înalt de dezvoltare al rezistenței.

***Dubla terapie*** constă în folosirea unui antisecretor şi unui medicament anti- H.pylori. Supresia secreției de acid duce la creşterea pH gastric până la 5,0 şi mai sus, semnificativ diminuând concentrația minimă inhibitorie a antibioticelor. Eficiența acestei scheme este redusă în caz de administrare prealabilă a omeprazolului[162]. Dubla terapie reprezintă numai un interes istoric şi nu este recomandată în schemele moderne de tratament.

Cel mai larg pentru eradicarea H.pylori este folosită ***tripla terapie.***

**Terapia triplă clasică** constă în administrarea preparatului de bismut (De-nol) concomitent cu 2 antibiotice (metronidazol cu amoxicilină sau metronidazol cu tetraciclină). Bismutul acționează în faza staționară a celulei (interacționează cu enzimele periplasmatice)[312], precum antibioticele sunt mai eficiente în faza activității maxime a celulei (influențează sinteza peptidoglicanelor din peretele celular al bacteriei). Aceasta poate explica sinergismul combinației terapeutice între bismut şi antibiotic. Amoxicilina nu se detectează în sucul gastric, dar metronidazolul se secretă din circulația sistemică în sucul gastric. Administrarea antibioticelor în timpul mesei duce la îmbunătățirea distribuției intragastrice a medicamentului şi prelungirea timpului de contact cu mucoasa gastrică. Efecte secundare sunt frecvente: diareea, greață, întunecarea dinților şi scaunului. Aplicarea schemei este complicată de administrarea mai mult de 11 pastile zilnic ce induce complianța joasă a pacienților. *După recomandările Consensului II de la Maastriht din anul 2000 această schemă la moment se foloseşte mai rar, din considerentele ratei mici de eradicare.*

**Terapia triplă alternativă** conține un agent antisecretor (IPP) şi două antibiotice (Claritromicina cu Amoxicilina sau Metronidazol). Proprietățile fizicochimice ale multor antibiotice se modifică la creşterea pH, îmbunătățind pătrunderea agentului în mucoasa gastrică. Pe de altă parte, în timpul supresiei mecanismelor de secreție gastrică, bacteria se transformă din forma cocoidă în forma spiralată, mai vulnerabilă pentru acțiunea antibacteriană.

Inhibitorii pompei de protoni sunt mai eficienți decât $H_2$ blocanți în schemele de eradicare, fiindcă:

1. exercită însuşi un efect antibacterian şi
2. mult mai eficient inhibă secreția gastrică,
   - diminuând concentrația minimală inhibitorie a antibioticelor,
   - diminuând volumul secreției gastrice, ce duce la creşterea concentrației antibioticelor în conținutul gastric
   - măreşte vâscozitatea sucului gastric, ce duce la diminuarea vitezei de evacuare a conținutului gastric din stomac şi creşte expoziția preparatelor antibacteriene cu H.pylori.

Această schemă este asociată cu efecte secundare minime, regimul de administrare comod şi rata de eradicare bună, până la 90-95%.

**Terapia quadruplă** cuprinde patru agenți farmacoterapeutici:

1. Claritromicina 3. IPP
2. Metronidazolul 4. Preparatul de bismut

Rata de eradicare ajunge la 100%. Toleranța este foarte mică – multe efecte secundare. Această schemă se foloseşte ca schemă de linia a 2-a sau chiar a 3-a şi este utilă după eşecul altor scheme de tratament.

Ca unica posibilă modalitate terapeutică în prezența rezistenței la metronidazol sau în ariile geografice cu prevalența înaltă a rezistenței la metronidazol se foloseşte combinația IPP, bismut în triplă sau quadriplă terapie fără metronidazol[311,25].

1. Claritromicina 3. IPP
2. Amoxicilina 4. Preparatul de bismut

Această schemă este eficientă pentru eradicarea tulpinilor rezistente la metronidazol.

## IV.4 Durata tratamentului

La încercare au fost puse tratamentul de o zi cu doze mari, tratamentul de o săptămână sau două şi multe alte combinații. Rezultatele ale mai multor studii au demonstrat că tratamentul de 14 zile are aceiaşi rată de eradicare ca şi tratamentul de 7 zile, dar induce mai multe efecte adverse. *Curent European Concepts in the Management of Helicobacter pylori Infection – The Maastricht Consemsus Repot* recomandă durata de 7 zile.[59]

## IV.5 Factorii ce influenţează eradicarea H.pylori

### IV.5.1 EFICACITATEA TRATAMENTULUI DE ERADICARE

Eficienţa tratamentului antibacterian este semnificativ redusă la fumători[334]. Nicotina inhibă producerea potenţialului redox necesar pentru transformarea metronidazolului într-un metabolit bioactiv. Pe de altă parte, inducţia enzimatică, provocată de nicotină, accelerează biotransformările metronidazolului.

*Labenz*[162] arată că factorii predictivi pentru succesul terapeutic a schemei de tratament triplu cu bismut sunt vârsta avansată, activitatea histologică mare a gastritei şi gastrita din cadrul bolii ulceroase. Rata de eradicare la pacienţi cu ulcer duodenal, infectaţi cu tulpinile Cag A pozitive este mai mare decât la pacienţii cu dispepsie funcţională. Obţinerea eradicării H.pylori fără prezenţa alterării mucusului este un lucru dificil[58]. Stratul de mucus intact constituie o barieră pentru difuziunea antibioticelor şi legarea lor cu H.pylori. În acelaşi timp stratul de mucus intact este un mediu favorabil pentru dezvoltarea H.pylori. Toate acestea explică de ce la pacienţii cu ulcer peptic, asociat cu o reacţie inflamatorie antrală intensă şi la cei cu dispepsie şi fără prezintă alterări marcate ale stratului de mucus. Răspunsul la tratamentul de eradicare este diferit.

A fost observat că prezenţa ulcerului gastric şi sindromului dureros sever diminuă eficienţa tratamentului triplu clasic. În aceste condiţii este necesară folosirea schemei de tratament ce conţine agenţi antisecretori[65].

### IV.5.2 EFECTE ADVERSE ASOCIATE CU TERAPIA DE ERADICARE

Complianţa pacienţilor la tratament mult influenţează eradicarea H. pylori. Până a prescriere tratamentul de eradicare este necesar de a discuta amplu cu pacienţii. Pacientul trebuie să fie informat despre efectele adverse, apariţia căror este posibilă în urma tratamentului şi despre necesitatea de a menţine strict regimul de administrare al medicamentelor (pentru prevenirea

dezvoltării tulpinilor reziste la tratament şi creşterea ratei de eradicare a H. pylori). Sunt absolut necesare procedurile de confirmare a rezultatelor tratamentului.

### IV.5.3 PROBLEMELE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

Discrepanța între sensibilitatea antibioticelor *in vitro* şi *in vivo* rămâne neexplicabilă. În această problemă sunt implicate multe cauze. Glicocalixul bacterian este mai gros *in vivo* decât *in vitro*, care posibil este o barieră pentru antibiotice. H.pylori se găseşte sub stratul de mucus, în foveole, între sau poate în celulele epiteliale, devenind inaccesibil pentru antibiotice. Golirea rapidă a stomacului interferă cu eficacitatea antibioticelor acid-sensibile.

Combinarea medicamentelor pentru schemele de eradicare a H.pylori creşte şansa de eradicare a infecției şi minimalizează riscul dezvoltării rezistenței.

H.pylori are o rezistență primară la vancomicină, trimetoptim şi sulfonamid; uşor devine rezistent la metronidazol şi claritromicină (dacă aceste antibiotice sunt administrate în monoterapie). Rezistența la bismut, amoxacilină şi tetraciclină nu prezintă probleme[315]. Folosirea regimului de monoterapie în tratamentul infecției H.pylori duce la dezvoltarea tulpinilor rezistente. Combinația drogurilor intensifică cura, diminuă rata eşecurilor, previne recurența şi scurtează durata tratamentului.

Studiile clinice arată că rezistența la metronidazol se dezvoltă după tratamentele aplicate anterior. Frecventa folosire a metronidazolului la femei pentru tratamentul diferitor infecții vaginale şi în scopul profilaxiei preoperatorii în histerectomie contribuie la rata înaltă a rezistenței[23]. Se constată prevalența mare a rezistenței la metronidazol la populația din țările (sub)tropicale, unde acest medicament des se administrează pentru tratamentul amoebiazei şi altor parazitoze intestinale[109].

# IV.6. Recomandările clinice privind utilizarea terapiei anti-H. Pylori

## IV.6.1 SELECTAREA TERAPIEI ANTI-H. PYLORI

În primul rând este necesar de ales preparatul antisecretor. Preferinţele sunt date inhibitorilor pompei de protoni. La momentul actual se foloseşte principiul terapeutic „steps" care permite alegerea celui mai bun preparat la fiecare pacient individual. Cuvântul **„steps"** – este o abreviere din engleză:

**safety** – inofensivitatea (numărul de efecte adverse);

**tolerability** – toleranţa (numărul de pacienţi care au renunţat la tratament din cauza reacţiilor adverse);

**efficacy** – eficienţa (clinică, endoscopică, economică, dinamica calităţii vieţii),

**price** – costurile (medicale şi nonmedicale),

**simplicity** – simplicitatea administrării.

Pentru selectarea IPP în tratamentul anti-H.pylori vom analiza toate criteriile „steps".

Toate IPP sunt preparate inofensive despre ce ne atestă practica de mai mult de 10 ani de administrare a acestor medicamente. Cele mai des întâlnite efecte adverse sunt cefaleea: la ometrazol 20mg – 3,6-6,9%, lansoprazol 30 mg – până la 8,8%, 40 mg pantoprazol – 1,3%, 20mg rabeprazol – 2,4% şi 20 mg esomeprazol – 5,5-8,7%. Alte efecte adverse des întâlnite la administrarea IPP sunt diareea, greaţa şi durerea abdominală. **Cele mai inofensive preparate** se consideră rabeprazolul şi pantoprazolul, la administrarea cărora se observă mai puţine reacţii adverse (probabil din cauza metabolismului diferit la aceste preparate).

Tolerabilitatea acestor preparate a fost practic identică cu excepţia esoprazolului. La tratamentul cu omeprazol, lansoprazol, rabeprazol şi pantoparazol de la 2 până la 4,5% din pacienţi opreau tratamentul din cauza efectelor adverse, precum în cazul esomeprazolului – 7,5%. Cele mai bine sunt tolerate rabeprazolul şi pantoprazolul.

Pentru aprecierea eficienţei se analizează timpul necesar pentru obţinerea ameliorării clinice:

- 20 mg rabeprazol – 2,3 zile,
- 30mg lansoprazol – 5 zile,
- 40 mg esomeprazol – 5 zile,
- 20 mg esomeprazol – 7-8 zile,
- 20 mg omeprazol – 7-9 zile şi
- 40 mg pantoprazol – 8-10 zile

Aşadar, cel mai rapid induce ameliorarea clinică rabeprazolul. Toate preparatele grupei IPP sunt scumpe. Din această cauză alegerea preparatului potrivit este necesar a fi argumentată. Pe piaţa farmaceutică a Republicii Moldova se comercializează numai un preparat original din grupa IPP – rabeprazol (Pariet, Janssen Cilag). Toată mulţimea diferitor preparate comerciale cu substanţă activă omeprazol sunt preparate generice (vezi glosarul). Este necesar de a menţiona că toate datele expuse în această lucrare referitor la omeprazol se referă la preparatele originale „brenduri", care de fapt nu sunt disponibile în Republica Moldova. Toate datele ce se referă la preparatele originale nu se vor referi şi la cele generice. Preparatele generice sunt în general mai ieftine decât cele originale, dar calitatea lor poate fi mai proastă, în special dacă substanţa activă este produsă în ţările mai puţin accesibile pentru control (China, India, Vietnam, Ucraina). Este important de avut informaţii despre respectarea cerinţelor GMP (vezi glosar) la producerea genericului, echivalenţa farmacochinetică şi terapeutică cu preparatul original. În caz contrar beneficiile economice formale pot duce la cheltuieli adăugătoare, de exemplu, pentru tratamentul efectelor nedorite sau necesităţile continuării tratamentului în caz de eşec.

Prima linie de tratament de eradicare a infecţiei H.pylori este tripla terapie ce conţine IPP şi două antibiotice. Tratamentul durează 7 zile (Tabelul 3). Este necesar de menţionat că este bine de început cu schema ce conţine claritromicină şi amoxicilină, decât cu terapia de prima linie ce conţine claritromicină şi metronidazol, fiindcă în caz de eşec al tratamentului schema de quadriplă terapie este mai eficientă. (Anexa II). **Gradul de recomandare A bazat pe evidenţe de nivelul 1++**

1++

În cazul eşecului terapiei de prima linie se administrează tratamentul de a doua linie – quadrupla terapie cu inhibitorul pompei de protoni, bismut, metronidazol şi tetraciclină. **Această recomandare este bazată pe nivelul de evidenţă 1 sau 2** [166,177,203,307] 2+

În caz de eşec al terapiei de linia doua, pacientul este condus individual în dependenţă de contextul clinic. Pacientul care se găseşte în observaţia medicului de familie se îndreaptă la gastroenterolog pentru efectuarea testelor de sensibilitate la antibiotic.

### IV.6.2 MODUL DE PRESCRIPŢIE A TERAPIEI ANTI-H. PYLORI

Eficienţa tratamentului de eradicare a infecţiei H.pylori mult depinde de complianţa pacientului la tratament. Din această cauză este extrem de importantă consilierea pacientului cu explicarea detaliată a reacţiilor adverse la medicamente, posibilitatea reacţiilor în cazul administrării alcoolului. Este util de a distribui pacienţilor prospecte care conşin explicaţii detaliate despre administrarea medicamentelor şi efectele adverse posibile.

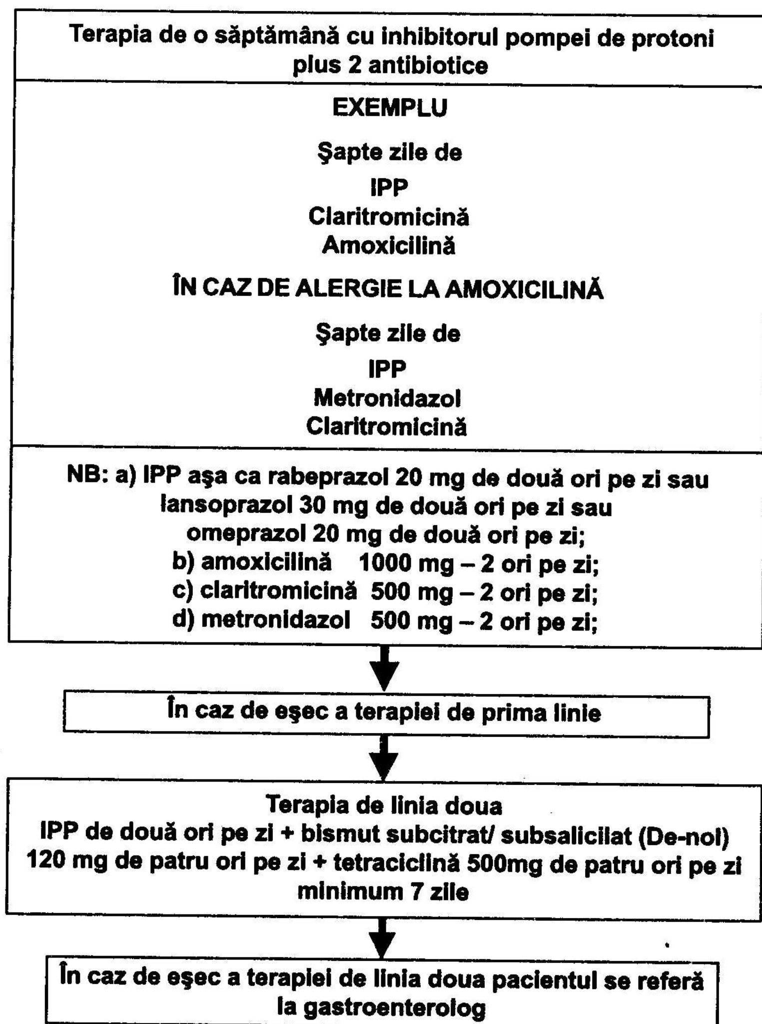
## *IV.7 Cost-eficienţa tratamentului anti-H.pylori*

Cost-eficienţa tratamentului anti-H.pylori la pacienţii cu ulcer duodenal sau gastric este mai bună în comparaţie cu tratamentul antisecretor (cu $H_2$ blocanţi) de menţinere fără folosirea curei de eradicare a infecţiei H.pylori [171,231,284,285].

Dar au apărut sugestii că mulţi pacienţi (mai mult de 50%) după eradicarea H.pylori în continuare prezintă simptomatologie dispeptică şi au nevoie de tratament antisecretor ($H_2$ blocanţi şi IPP) [88] sau unii pacienţi (mai mult de 25%) dezvoltă după tratamentul de eradicare esofagită de reflux[161]. Cost-eficienţa eradicării H.pylori la pacienţii dispeptici reprezintă o problemă controversă. *Sperling* [284] sugerează că eradicarea H.pylori la pacienţii dispeptici nu este cost-eficientă şi numai în grupurile de pacienţi cu risc crescut la dezvoltarea cancerului gastric (japonezi, americani) este indicată (cost-efectivă) evaluarea şi tratamentul infecţiei H.pylori. În acelaşi timp, *Sonnemberg*[279] arată că: 1) testele pentru diagnostic H.pylori sunt pozitive la 30% de pacienţi

*Tabelul 3*

**Terapia de prima linie de eradicare a infecției H.pylori**



dispeptici; 2) antibioticoterapia duce la eradicarea infecției la 60% din pacienții infectați; 3) eradicarea eficientă este asociată cu potențial benefic al ameliorării simptomelor dispeptice la 10% din pacienți, previne ulcerul peptic la 10% și previne cancerul gastric la 0,12%. De fapt, analiza sensibilității arată, că strategia de eradicare este cost-eficientă, dacă tratamentul duce la vindecarea cel puțin 5% din pacienții dispeptici, independent de posibilele beneficii legate de prevenirea ulcerului peptic și cancerului gastric. Pe de altă parte, dacă strategia de eradicare a H.pylori previne dezvoltarea a 10% din ulcerele peptice, ea poate fi cost-eficientă independent de beneficiile legate de vindecarea dispepsiei și prevenirea cancerului gastric[231].



# CAPITOLUL V

# Indicații de eradicare a infecției H.pylori

## *V.1. Ghiduri internaționale și naționale*

Cele mai mari discuții induc indicațiile terapiei H.pylori. In 1996 la Maastricht a fost stabilit un consens privind indicațiile eradicării infecției Helicobacter pylori"[86]. În anul 2000 în Roma recomandările au fost revizuite și au constituit al II-lea Consens de la Maastricht. Recomandările pot fi reglementate prin cunoașterea consecințelor posibile și efectelor adverse ale terapiei anti-H.pylori.

Nu am avut până în prezent ghid național referitor la tratamentul infecției H.pylori. Multe probleme și întrebări apar la medicii de familie și la gastroenterologi, privitor la alegerea regimului optimal de eradicare a infecției H.pylori și modalitățile de supraveghere a pacienților.

Este clar că indicațiile tratamentului infecției H.pylori au fost bine gândite și ghidurile internaționale au fost acceptate în practica curentă. Mulți gastroenterologi, totuși, nu doresc se renunțe la biopsie, chiar dacă stomacul este normal macroscopic. Dacă infecția H.pylori este diagnosticată la pacientul cu dispepsie funcțională atunci este destul de dificil de renunțat la tratamentul de eradicare, cu toate că gastrita superficială nu reprezintă un pericol mare pentru viață. Probabil eradicarea infecției în aceste condiții aduce mai multă liniște în primul rând medicilor. Mulți clinicieni oferă tratamentul de eradicare pacienților care administrează sau vor administra AINS, chiar dacă nu a fost evidențiată eficiența acestei tactici medicale. Raporturile despre creșterea incidenței gastritei atrofice în urma tratamentului de lungă durată cu IPP (tratamentul bolii de reflux gastroesofagian) sunt necesar să fie confirmate înainte de a fi acceptate ca indicații definitive pentru eradicarea infecției H.pylori. În același timp, prezența cancerului gastric incipient, istoricul familiar de cancer gastric, metaplaziei intestinale, displaziei, hipertrofiei gigante a

pliurilor sau gastritei erozive pot fi indicații pentru tratamentul de eradicare. Limfomul MALT și boala Ménétrier sunt necesar să fie luate sub observație în unități specializate.

## V.2. Ulcer duodenal (UD)

Multe studii epidemiologice confirmă prevalența înaltă a infecției H.pylori la pacienții cu ulcer duodenal și arată că indiferent de aria geografică mai mult de 95% din pacienții cu UD prezintă infecția H.pylori. Eradicarea H.pylori facilită vindecarea ulcerului; dramatic reduce rata recurenților de la 80% anual în absența eradicării la 5% – după eradicarea infecției H.pylori; diminuă numărul intervențiilor chirurgicale[314]. 1++

**Infecția Helicobacter pylori are un rol important în patogeneza ulcerului duodenal neasociat administrării AINS – nivelul de evidențe 1++**

Toți pacienții cu UD și infecție H.pylori necesită tratamentul de eradicare, fără a avea semnificație dacă boala este în debut sau ulcerul este recurent. Pacienților care nu prezintă simptome, dar care se află în cadrul tratamentului de menținere cu preparate antisecretorii, li se indică tratamentul de eradicare. Eradicarea eficientă poate duce la dispariția necesității tratamentului antisecretor de menținere, reducând semnificativ costurile tratamentului.

Complicațiile UD, așa ca hemoragiile și perforațiile sunt asociate cu morbiditatea și mortalitatea înaltă. Studiile preliminare indică că eradicarea infecției H.pylori poate preveni recidivele hemoragice ulceroase, dar nu perforațiile.[196] Tratamentul antisecretor de menținere, imediat după eradicarea H.pylori, este absolut indicat la acest grup de pacienți.

În acest caz este importantă prezența diagnosticului endoscopic al UD (diagnosticul radiologic în aceste condiții nu este relevant). Pacienții cu ulcer duodenal, diagnosticat endoscopic, care nu au administrat medicație ulcerogenă, așa ca AINS, pot fi considerați H.pylori pozitivi. La acești pacienți se prescrie tratamentul de eradicare fără efectuarea altor teste.

Prevalența infecției H.pylori este mai mică la pacienții cu ulcer duodenal complicat sau la cei care administrează preparate AINS. Acest fapt explică necesitatea efectuării testelor diagnostice, folosind testul serologic, testul respirator cu ureea marcată sau biopsia endoscopică. **Gradul de recomandare A bazat pe evidențe de nivel 1++** 1++

## *V.3. Ulcerul gastric (UG)*

Managementul UG diferă de managementul UD. Punctul cel mai important este necesitatea excluderii prezentei malignizării în UG aparent benign. Se practică multiple biopsii endoscopice, care sunt efectuate înainte şi după vindecarea UG.

Prevalența Helicobacterului pylori în UG este ≈ 75%. Studiile controlate au demonstrat că eradicarea infecției reduce rata recurenților la aproximatriv 10% anual în comparație cu 50% – la cei cu infecția H.pylori prezentă.[290] Testarea bacteriei este absolut necesară pentru începerea tratamentului de eradicare (testul rapid la urează şi metoda histopatologică). Prima linie de tratament este tripla terapie cu IPP şi două antibiotice. În caz de eşec se indică quadripla terapie. Durata tratamentului este aceeaşi ca la tratamentul UD. 1++

**Infecția Helicobacter pylori are un rol important în patogeneza ulcerului gastric benign ne asociat administrării AINS – nivelul de evidențe 1+**

Pacienții cu ulcer gastric benign, confirmat endoscopic şi histopatologic, care prezintă infecția Helicobacter pylori au indicații de administrare a tratamentului de eradicare. Toți pacienții cu ulcer gastric sunt testați pentru prezența infecției Helicobacter pylor, folosind metode invazive.

**Gradul de recomandare A bazat pe evidențe de nivel 1+**

## *V.4. Ulcerele asociate administrării AINS*

Administrarea AINS şi infecția H.pylori sunt factorii de risc independenți în dezvoltarea ulcerului peptic şi hemoragiilor digestive ulcerogene (**nivelul de evidențe 2**)[130, 1].

Incidența infecției H.pylori la pacienții cu ulcere, asociate

administrării AINS este similară cu incidenţa la populaţia generală în grupurile de vârstă corespunzătoare. Beneficiile clinice ale eradicării la pacienţii H.pylori pozitivi cu ulcere induse de AINS nu sunt clare. Deşi, în prezent este recomandată terapia de eradicare la pacienţii cu ulcer peptic H.pylori pozitiv, care administrează AINS, eradicarea nu exclude administrarea altor agenţi citoprotectori pentru terapia ulcerului.

Eradicarea H.pylori reduce incidenţa ulcerului peptic dacă este efectuată înaintea administrării AINS [18,152]. În acelaşi timp, eradicarea Hp nu influenţează regenerarea
ulcerului peptic la pacienţii care continuă să administreze 2
AINS[29,47,177,331]. Pacienţilor cu istoric de ulcer peptic, la care se prevede administrarea aspirinei în doze mici, este recomandată testarea infecţiei H.pylori şi la necesitate tratamentul de eradicare – **nivelul de evidenţe 2**[49]

În caz de risc major al dezvoltării ulcerului peptic, după tratamentul de eradicare H.pylori este necesar de administrat timp îndelungat IPP.

**Consensul de la Maastriht recomandă eradicarea infecţiei la toţi pacienţii cu ulcer peptic în formă activă şi ne activă, complicat şi chiar după intervenţiile chirurgicale pentru ulcerul peptic.**

## *V.5. Limfomul gastric*

Există studii care arată regresia limfomului cu potenţial mic de malignizare sub acţiunea eradicării infecţiei H.pylori. Limfomul MALT reprezintă o indicaţie absolută pentru eradicarea H.pylori.[94,207,213,262,265]

## *V.6. Gastrita atrofică*

Modificările atrofice ale mucoasei gastrice sunt asociate cu risc crescut pentru dezvoltarea cancerului gastric.[310,75] Acest fapt argumentează necesitatea eradicării infecţiei H.pylori la aceşti pacienţi. Pacienţii care au rude de gradul I cu cancer gastric la fel au indicaţii relative pentru tratamentul de eradicare, luând în consideraţie că acest grup populaţional are un risc crescut pentru dezvoltarea cancerului[37,78,79,235,298]. Pacienţii care cunosc riscurile şi

consecințele infecției H.pylori la dorință pot administra tratamentul de eradicare, dar numai după o consiliere detailată a efectelor adverse posibile, care ar putea fi induse de tratamentul de eradicare.

## V.7. Dispepsia funcțională

Nu sunt studii convingătoare că există asocierea infecției H.pylori cu dispepsia funcțională. Prevalența infecției H.pylori este asemănătoare la pacienții cu dispepsie funcțională și la populația generală[269,293] Pacienții cu dispepsie funcțională de tip "ulcer-like prezintă relații între prezența infecției H.pylori și simptomatologia clinică. Dispepsia pretinde să fie echivalentul tabloului simptomatic al gastritei cronice. Infecția H.pylori este găsită la 70-80% din pacienți cu gastrita cronică activă. Modificările histopatologice după eradicarea H.pylori se caracterizează prin dispariția activității procesului inflamator în 50% de cazuri[59]. Totuși beneficiile clinice aduse de eradicarea H.pylori nu sunt convingătoare.

Argumentele în favoarea eradicării H.pylori sunt următoarele:

- profilacsia apariției ulcerului peptic și cancerului (adenocarcinomului, MALT);
- oprirea în progresie a proceselor inflamatorii din mucoasa gastrică;
- normalizarea secreției de acid (nivelul gastrinemiei devine normal); ameliorarea simptomatologiei.

Argumentele împotriva eradicării:

- procesele inflamatorii se dezvoltă lent ;
- în 80% din cazuri de infecție H.pylori ulcerul nu se dezvoltă;
- numai 1% din populație dezvoltă cancer;
- nu este stabilită clar relația între H.pylori și dispepsia funcțională;
- eradicarea și evaluarea pacienților este destul de costisitoare.

A fost demonstrat că eradicarea infecției duce la ameliorarea simptomatologiei – **nivelul de evidențe 2**[192,194,204]. Eficiența acestor scheme a fost asemănătoare cu alte tipuri de tratamente, așa ca medicația antisecretorie și terapia antinociceptivă[295,31]. Elaborarea studiilor bine controlate va permite evaluarea beneficiilor terapiei de eradicare în cazurile dispepsiei funcționale.

**Eradicarea infecţiei Helicobacter pylori reprezintă o indicaţie relativă la pacienţii cu sindrom dispeptic funcţional.**

## *V.8. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)*

În ultimii ani a fost observată creşterea interesului privind rolul H.pylori în BRGE. Studiile recente raportează, că la pacienţii H.pylori pozitivi, care se află în tratamentul de lungă durată (5 ani) cu omeprazol (pentru BRGE) se dezvoltă gastrita atrofică a corpului gastric şi este posibil adenocarcinomul gastric.[158,200]. Autorii acestor lucrări pledează în favoarea eradicării H.pylori la pacienţii cu BRGE.

Pe de altă parte, alţi cercetători sugerează că H.pylori augmentează activitatea antisecretorie al IPP[163] şi că tulpinile CagA pozitive ale H.pylori pot actual proteja împotriva dezvoltării adenocarcinomului esofagian[316]. Incidenţa infecţiei H.pylori este invers proporţională cu incidenţa BRGE[83].

Din acest punct de vedere, eradicarea H.pylori la pacienţii cu BRGE nu poate fi justificată. Sunt necesare studii de lungă durată pentru determinarea grupurilor de pacienţi care pot beneficia de tratament antimicrobian. Eradicare H.pylori nu exacerbează BRGE preexistentă [15,185,220,242,297,335]. La majoritatea pacienţilor eradicarea bacteriei nu este asociată
cu dezvoltarea BRGE, dar există opinii că, totuşi, pacienţii 3
cu gastrită a corpului gastric pot avea risc pentru dezvoltarea BRGE [82,119].

Evidenţele existente consideră că infecţia Helicobcater pylori nu are rol în dezvoltarea esofagitei – nivelul de evidenţe 3.

Eradicarea infecţiei H.pylori în BRGE rămâne o problemă controversată. Pacienţii cu BRGE care necesită tratamentul de lungă durată cu IPP necesită testarea şi eradicarea H.pylori. Blocarea profundă a secreţiei gastrice poate accelera progresia gastritei atrofice a corpului gastric, indusă de H.pylori – **nivelul de evidenţă 3**[151,158,195,289].

Mecanismele care contribuie la accelerarea progresiei modificărilor atrofice pot fi induse de poluarea bacteriană cu formarea radicalilor liberi şi nitrosaminelor.

## *V.9. Cancerul gastric şi boala Ménétrier*

Studiile epidemiologice evidenţiază prezenţa asocierii între infecţia H.pylori şi dezvoltarea carcinomului şi limfomului gastric. Agenţia Internaţională de cercetări a cancerului din cadrul OMS consideră că există evidenţe importante ale efectului carcinogen al infecţiei H.pylori la om[268]. Nici până în prezent nu este cunoscut dacă eradicarea H.pylori reduce riscul dezvoltării cancerului gastric.

H.pylori îşi are rolul său în dezvoltarea carcinomului gastric – **nivelul de evidenţă 4.** 4

H.pylori îşi are rolul său în dezvoltarea limfomului gastric – **nivelul de evidenţă 2.** 2

Populaţia generală asimptomatică (din arii geografice cu prevalenţă joasă a cancerului gastric) nu necesită sceening pentru prezenţa infecţiei H.pylori –**nivelul de evidenţă 3.** 3

Tratamentul de eradicare este recomandat rudelor de gradul I ale pacienţilor cu cancer gastric şi pacienţilor care au suportat rezecţia gastrică pentru cancer gastric precoce[304].

## *V.10. Infecţia Helicobacter pylori la copii*

La copii nu există evidenţe adecvate, care au demonstrat legătura între H.pylori, gastrita, durerea abdominală sau simptomele dispeptice, cu excepţia prezenţei ulcerului peptic. Eradicarea infecţiei nu aduce beneficii clinice la copiii cu gastrite. Copiii necesită diagnosticul şi tratamentul infecţiei H.pylori numai în caz de prezenţă a simptomelor sau semnelor sugestive pentru patologia organică, ce ar putea justifica riscurile terapiei. După excluderea altor cauze ale simptomatologie digestive cu metode non-invazive (maldigestia lactozei, enteropatia glutemică, constipaţia, patologia hepatică şi biliară), endoscopia digestivă superioară cu multiple biopsii este investigaţia cea mai potrivită pentru copiii care prezintă simptomatologia dispeptică caracteristică pentru afectarea organică.

Testul respirator cu ureea marcată şi testul cu antigen fecal sunt indicate pentru copiii mari (nu este disponibil în Republica Moldava). Testul serologic pentru copii nu este valabil. Sunt

necesare studii pentru evaluarea metodelor de diagnostic pentru copiii de până la 2 ani.

Scopul principal al eradicării infecției H.pylori este vindecarea ulcerului peptic şi ameliorarea simptomatologiei.

Tripla terapie cu folosirea IPP şi 2 antibiotice timp de 7 zile este metoda de alegere pentru tratament la copii. Rezistența mare la claritromicină la copii limitează folosirea acestui preparat în acest grup populațional[144].

În caz de dublă rezistență la claritromicină şi metronidazol posibilitățile terapeutice sunt limitate din cauză că multe preparate din schema de a doua linie de tratament sunt contraindicate pentru copii (de exemplu tetraciclina, preparatele de bismut, rifambutina, ciprofloxacina). Monitorizarea tratamentului de eradicare se face cu metode noninvazive.



# CAPITOLUL VI

## Urmărirea pacienţilor după tratamentul de eradicare

Strategia "diagnostic – tratament este rapid înlocuită de schema abordarea infecţiei H.pylori în 3 trepte – diagnostic, tratament, confirmarea eficienţei tratamentului. Creşterea eficienţei şi scăderea costurilor testelor neinvazive (testul respirator şi testarea antigenelor din scaun) a făcut posibilă practica confirmării tratamentului. În general, dacă pacientul a administrat schema de tratament cu rata de eradicare înaltă şi a avut o complianţă bună, documentarea eradicării nu este necesară[129].

**Recomandările de mai jos sunt de gradul D bazate pe nivelul de evidenţă 4**

### VI.7.1. ULCERUL DUODENAL NECOMPLICAT

Eradicarea poate fi argumentată mai degrabă prin dispariţia simptomatologiei decât prin testele formale care atestă prezenţa sau absenţa bacteriei[243]. Noi credem că este preferabil de confirmat succesul terapiei mai ales în cazul persistenţei simptomelor ce va permite înţelegerea următorilor paşi în managementul pacientului. O altă cale ar fi aşteptarea rezultatelor clinice şi testarea H.pylori în caz dacă simptomatologia persistă. Testul respirator cu ureea marcată este cel mai potrivit în aceste condiţii, fiind inofensiv, şi non – invaziv. Evaluarea eradicării se efectuează nu mai devreme de patru săptămâni după terminarea tratamentului cu antibiotice sau inhibitorii pompei de protoni. Testul serologic nu este eficient pentru confirmarea eradicării timp de 6 luni după finalizarea tratamentului de eradicare. În afară de cazurile de UD complicat (aşa ca hemoragia recentă) nu este necesar de repetat examenul endoscopic după tratament.

În cazul persistenţei infecţiei se recomandă administrarea schemei alternative de eradicare. În caz de eradicare eficientă, însă în caz de menţinere a simptomatologiei este necesar de a căuta o altă cauză a dispepsiei, aşa ca BRGE sau dispepsia funcţională. (Anexa III)

## VI.7.2. ULCERUL PEPTIC COMPLICAT

La pacienţii cu ulcer complicat cu hemoragie sau perforaţii este necesară confirmarea eradicării, fiindcă de rezultatele acestea depinde tactica de urmărire a pacienţilor şi acurateţea prognosticului. Adeseori se foloseşte testul respirator cu uree marcată $^{14}C$, care este un test non-invaziv de încredere. Testul serologic nu dă rezultate utile în primele 6 luni după terminarea terapiei de eradicare.

La finalizarea tratamentului de eradicare este preferabilă utilizarea tratamentului antisecretor de menţinere cu $H_2$ blocanţi, fiindcă administrarea IPP poate duce la rezultate fals negative ale testului respirator.

## VI.7.3. ULCERUL GASTRIC

Uzual endoscopia la pacienţii cu UG se face la 8-12 săptămâni după tratament, pentru a confirma vindecarea şi a obţine biopsia; metoda histologică de explorare a H. pylori în aceste condiţii este cea mai eficientă (testul respirator se foloseşte adiţional).

Răspunsul complet la tratament se consideră când H.pylori este eradicat şi leziunea vindecată. În acest caz pacientul este examinat endoscopic la 3, 6 şi 12 luni cu testare a H.pylori şi examinarea histopatologică.

Reducerea cu mai mult de 50% din dimensiunile leziunii iniţiale cu sau fără persistenţa H.pylori se consideră ca răspuns incomplet. În cazul eşecului tratamentului de eradicare se indică altă schemă de tratament antibacterian. Pentru vindecarea completă a leziunii se continuă cu agenţi antisecretorii încă 2-4 săptămâni.

Absenţa răspunsului la tratament presupune persistenţa ulcerului fără modificarea dimensiunilor după primele 4 săptămâni de tratament. Absenţa răspunsului la tratamentul conservativ este indicaţie pentru tratamentul chirurgical. (Anexa IV)

## VI.7.4. ULCERUL LA PACIENŢII CARE NECESITĂ ADMINISTRAREA CONTINUĂ DE AINS

Eficienţa eradicării infecţiei H.pylori la pacienţii cu ulcer peptic asociat administrării AINS nu este clară. Pacienţii care continuă administrarea AINS necesită reevaluarea endoscopică chiar dacă

este obţinută eradicarea infecţiei Helicobacter pylori. Ulcerele asociate administrării AINS pot fi asimptomatice.

### VI.7.5. LIMFOMUL GASTRIC

La pacienţii cu limfom gastric este absolut necesară documentarea eradicării cu metode histologice şi urmărirea endoscopică şi histologică a neoplasmului efectuată în centrele specializate de gastroenterologie şi oncologie.

**Aşadar, confirmarea eradicării se efectuează la pacienţii cu:**

- **ulcer duodenal ne complicat numai în caz de persistenţă a simptomatologiei;**
- **ulcer duodenal complicat;**
- **ulcer gastric;**
- **limfom gastric;**
- **rezecţie locală a cancerului gastric.**

Luând în consideraţie imposibilitatea efectuării în Republica Moldova a testelor non-ivazive, utile pentru confirmarea eradicării (testul respirator cu ureea marcată şi testul antigenul fecal) în toate cazurile sus descrise se recomandă efectuarea examenului endoscopic cu testarea prezenţei infecţiei Helicobacter pylori (metoda histologică şi testul rapid la urează).

### VI.7.6. TRATAMENTUL ANTISECRETOR DE MENŢINERE

În anumite condiţii este necesară folosirea tratamentului antisecretor după tratamentul de eradicare:

1. Simptomele reziduale ale refluxului gastro-esofagian la pacienţii cu UD după tratamentul de eradicare.
2. Insuccesului terapiei de eradicare (complianţa mică a pacienţilor, rezistenţa bacteriei la tratament).
3. Managementul UD sau UG asociat cu administrarea AINS – episoade izolate de dispepsia acută sunt tratate cu antacide sau preparate antisecretorii.
4. Pacienţii cu istoricul de ulcer peptic complicat cu hemoragii sau perforaţii.

## VI.7.7. MANAGEMENTUL PACIENŢILOR CU SINDROM DISPEPTIC

Pacienţii cu sindrom dispeptic aleg diferite căi pentru rezolvarea simptomelor. Unii administrează antacidele şi $H_2$ blocanţi fără a avea prescripţia medicală, alţii se consultă la farmacist sau la medicul de familie. Managementul dispepsie, care a fost argumentat cu evidenţe bazate pe dovezi este expus în anexa V.



# CAPITOLUL VII

# Perspective

## *VII.1. Metodele terapeutice noi*

Nu există o schemă ideală de eradicare a infecției Helicobacter pylori. Una din cele mai eficiente este schema de triplă terapie de şapte zile cu eficiență înaltă (rata de eradicare 90%) şi incidență mică de reacții adverse.

Schemele viitoare probabil la fel vor include IPP şi doi agenți antimicrobieni, dar cea mai bună combinație şi regim de doze nu sunt încă determinate.

## *VII.2. Vaccinarea*

Vaccinarea împotriva infecției Helicobacter pylori poate oferi eradicarea infecției sau protejarea de o posibilă infectare sau reinfectare cu acest microorganism.

Dar este necesar de menționat că heterogenitatea generală a bacteriei poate crea dificultăți pentru elaborarea vaccinei global eficiente.

## *VII.3. Screening-ul populațional*

Infecția Helicobacter pylori este asociată cu un risc crescut (mai mare de 3-6 ori decât la populația generală) pentru dezvoltarea cancerului gastric distal. Dacă eradicarea infecției H. Pylori va influența morbiditatea şi mortalitatea indusă de cancerul gastric, screening-ul populațional pentru infecția H.pylori va fi mai larg răspândit.

Înțelegerea mai bună a interacțiunii „microorganism – om" ar duce la elaborarea noilor strategii de tratament şi vaccinelor terapeutice şi profilactice contra H.pylori.

# Bibliografia

1. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a case-control study. Gastroenterology 1999; 116: 1305±9.
2. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol* 2003; 77 : 239–44.
3. Andreica V. Infecţia cu Helicobacter pylori şi gastritele. În Dumitraşcu D. Gastritele. Cluj-Napoca România: Dacia, 1996:179-202
4. Andreica V. Secreţia gastrică. In: Grigorescu M, Pascu O eds. Tratat de gastroenterologie clinică .Ed. Tehnica, Bucureşti, 1996, vol 1:259-266.
5. Andrews J, Marsden B, Brown D, Wong VS, Wood E, Kelsey M. Comparison of three stool antigen tests for *Helicobacter pylori* detection. *J Clin Pathol* 2003; 56: 769–71.
6. Annibale B, Capurso G, Delle Fave G. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 288–95.
7. Annibale B, Capurso G, Lahner E, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003; 52: 496–501.
8. Anonime. Technical annex. Tests used to assess Helicobacter pylori infection. Gut 1997; 41: S10-S18.
9. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, et al. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol* 2003; 42: 601–4.
10. Arteni I. Particularităţile clinico - evolutive şi de tratament ale ulcerelor duodenale multiple : teza de doctor in st. med. / I. Arteni. - Chisinau , 2001.
11. Arvind A.S., Cook R. S., Tabaqchali S. et al. One minute endoscopy room test for Campylobacter pylori. Lancet 1988; i: p704.
12. Asaumi N, Niiya K, Shibakura M, et al. Secondary eradication of *Helicobacter pylori* was effective against refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:785–6.
13. Aspinall GO, Monteiro MA, Pong H, et al. Antigen chains in the lipopolysaccharide of Helicobacter pylori NCCT. Carbohydr lett 1995; 1: 151-6.

14. Atherton J, Cullen D, Hawkey C, et al. Enhanced eradication of Helicobacter pylori by pre versus postprandial amoxicillin suspension with omeprasole: Implication for mode of action (abstract). Gastroenterology 1994; 106: 41.
15. Axon AT, Bardhan KD, Moayyedi P, et al. Does eradication of Helicobacter pylori influence the recurrence of symptoms in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease? Ð A randomised double blind study. Gastroenterology 1999; 116(4): A 117(Abstract).
16. Babiuc C. Ulcerul gastric şi duodenal. Chisinau: Business-Elite, 1999.
17. Bakos N, Fekete B, Prohaszka Z, et al. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003; 58: 663–7.
18. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003; 42: 613–5.
19. Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, et al. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:
20. Beales I, Past L, Spiivasan S, Calam J, et al. Tumor necrosis factor -a (TNF-a) decreases somatostatin release and the somatostatin content of cultured canine D cells. Gut 1995; 37 (suppl.1) :A84.
21. Bebb JR, Letley DP, Thomas RJ, et al. *Helicobacter pylori* upregulates matrilysin (MMP-7) in epithelial cells in vivo and in vitro in a Cag dependent manner. *Gut* 2003; 52: 1408–13.
22. Bechi P, Romagnoli D, Panula D, et al. Gastric mucosal histamine storing cells – Evidence for different roles of mast cells and enterocromafin – like cells in humans. Dig. Dis. Sci. 1995; 40: 2207.
23. Becx M, Janssen A, Clasener H, et al. Metronidazol resistant Helicobacter pylori (Litter). Lancet 1990;336:1445
24. Beggan A, Beguin P, Bamberg K, et al. Beta-subunit assembly is essential for the correct packing and the stable membrane insertion of the $H^+$,$K^+$- ATPase alpha-subunit. J Biol Chem1999; 274: 8217-8223.
25. Bell G, Place actuelle du métronidazole dans le traitement de l'infection ŕ Helicobacter pylori. Lettre de l'Infec 997; XII (suppl. 3): 10-15.
26. Benagiano M, Azzurri A, Ciervo A, et al. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6658–63.
27. Benoit S, Maier RJ. Dependence of *Helicobacter pylori* urease activity on the nickel-sequestering ability of the UreE accessory protein. *J Bacteriol* 2003; 185: 4787–95.
28. Best LM, Haldane DJ, Keelan M, et al. Multilaboratory comparison of proficiencies in susceptibility testing of *Helicobacter pylori* a

correlation between agar dilution and E test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3138–44.
29. Bianchi PG, Lazzaroni M, Manzionna G, et al. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12(4): 355±60.
30. Blaser MJ. Ecology of Helicobacter pylori in the human stomach. J Clin Invest 1997; 100: 759-762.
31. Blum AL, Arnold R, Stolte M, et al. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on Helicobacter pylori status. The Frosch Study Group. Gut 2000; 47(4): 473±80.
32. Bodrug N. Ulcer duodenal: (patogenia, diagnosticul, tratament). Chisinau: Primex, 2000.
33. Boixeda D, Rafael de L, Canton R, et al. Galenical formulation of amoxacillin/clavunate and eradication of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients: preliminary report. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 283-285.
34. Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, et al. The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. *J Exp Med* 2003; 198: 1887–97.
35. Boren T, Falk P, Roth KA, et al. Attachment of human gastric epithelium mediated by blood group antigens. Science 1993; 262: 1892-5.
36. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 252–8.
37. Brenner H, Bode G, Boeing H. Helicobacter pylori infection among offspring of patients with stomach cancer. Gastroenterology 2000; 118: 31±5.
38. Brisson –Noël A, Trieu-Cuot P, Courvalin P. Mechanism of action of spiramicin and other macrolides. J Antimicrobial Chemoter 1988; 22 (suppl. B)): 13-23.
39. Bulent K, Murat A, Esin A, Fatih K, MMMurant H, Hakan H, Melih K, Mehmet A, Bulent Y, Fatih H. Association of CagA and VacA presence with ulcer and non-ulcer dyspepsia in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1580–3.
40. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1846–54.
41. Cai XJ, Cai HB, Lu D. Study on the correlation of between infection, inflammation and coronary artery disease. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003; 24: 503–7.
42. Cammarota G, Tursi A, Papa L, et al. Helicobacter pylori, gastric

mucosal – associated lymphoid tissue and autoimmune thyroid diseases. Gastroenterol Int 1997; 10 (suppl 1):43-45.
43. Candelli M, Nista EC, Pignataro G, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 569–70.
44. Caselli M, Figura N, Trereisani I et al. Patterns of physical modes of contact between Campilobacter pylori and gastric epithelium: implication about bacterial pathogenicity. Am J Gastroenterol 1989; 84: 511-3.
45. Catrenich CE, Chestnut MN. Character and origin of vacuoles induced in mammalian cells by the cytotoxin of Helicobacter pylori. J Med Microbiol 1992; 37: 389-95.
46. Ceretron E. Proposed mechanism for metronidazol resistance in Helicobacter pylori. Antimicrobial Chem 392; 29: 115-120.
47. Chan FK, Sung JJ. How does Helicobacter pylori infection interact with non-steroidal anti-inflammatory drugs? Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14(1): 161-72.
48. Chan FK, Sung JY, Chan SC, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997; 350: 975-9.
49. Chan FK, Sung JY, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001; 344(13): 967±73.
50. Chan NWC, Stangier K, Sherburne K, et al. The biosynthesis of Lewis x in Helicobacter pylori. Glycobiology 1995; 5: 683-8.
51. Chan W, Hui P, Leeuny K, et al. Modes of Helicobacter colonization and gastric epithelial damage. Histopathol 1992; 21: 521-8.
52. Chang C, Yang C, Wong F, et al. The effect of intragastric acidity on Helicobacter pylori eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin. Hepoto-Gastroenterology 1999; 46: 2713-2717.
53. Chen LK, Hwang SJ, Wu TC, Chu CH, Shaw CK. *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus infection in school-aged children on two isolated neighborhood islands in Taiwan. *Helicobacter* 2003; 8: 168–72.
54. Chisholm SA, Owen RJ, Teare LE, Saverymuttu S. PCR-based diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and real-time determination of clarithromycin resistance directly from human gastric biopsy samples. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1217–20
55. Chmiela M, Kowalewicz-Kulbat M, Miszczak A, et al. A link between *Helicobacter pylori* and/ or *Chlamydia* spp. infections and atherosclerosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 36: 187.
56. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to irondeficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected

gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 980–5.

57. Chowers M, Keller N, Tal R et al. Human gastrin: Helicobacter pylori – specific grown factor. Gastroenterology 1999; 117: 1113-1118.
58. Cobo A, McNuity C, Uff J, et al. Presentation of gastric antral mucus is associated with failure of eradication of Helicobacter pylori by bismuth, metronidazole and tetracicline. Aliment Pharmacol Ther 1994; 8: 181-185.
59. Consensus Congres of the National Societies of Gastroienterology and Digestiv Endoscopy, Sinaia, Romania, 4-7 June 1996. Helicobacte pylori in benign gastro-duodenal disease. Rom J Gastroenterol 1996; 5: 147-158.
60. Correa P. Helicobacter ptylori and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1996; 19 (suppl 1): s37-s43.
61. Cover T, Blaser M. Helicobacter pylori factors associated with disease. Gastroenterology 1999; 117: 257-9.
62. Crabtree J, Farmeri S, Covacci A, et al. Helicobacter pylori induced gastric epithelial IL-8 gene expression is associated with the CagA positive phenotype. J Clin Pathol 1995.
63. Crabtree JE, Farmeri S, Lindley S , et al. Cag A/cytotoxic strains of Helicobacter pylori and interliukin - 8 in gastric epithelial cell lines. J Clin pathol 1994; 47:945-50.
64. Crow SE, Alvares L, Dytoc M et al. Expression of interleukin - 8 and CD54 by human gastric epithelium after Helicobacter pylori infection in vitro. Gastroenterology 1995; 108: 65-74.
65. Cutler A, Schubert T. Patient factors affecting Helicobacter pylori eradication with triple therapy. Am J Gastroenterol 1993; 88: 505-509.
66. Das BK, Kakkar S, Dixit VK, Kumar M, Nath G, Mishra OP. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in children. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 250–2.
67. de Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, et al. Evaluation of [13C]urea breath test and *Helicobacter pylori* stool antigen test for diagnosis of *H. pylori* infection in children from a developing country. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3334–5.
68. De Luca A, Baldi A, Russo P, et al. Coexpression of *Helicobacter pylori's* proteins CagA and HspB induces cell proliferation in AGS gastric epithelial cells, independently from the bacterial infection. *Cancer Res* 2003; 63: 6350–6.
69. Delle Fave G, Helander H, Halt S, Modlin I et al. Acid suppression and gastric mucosal cell biology. Dig. Dis Sci. 1995; 40: 121S.
70. Dial EJ, Hall LK, Romeo JJ, et al. Rats with gastritis have increased sensitivity to the gastrin stimulatory effects of luminal ammonia. Gastroenterol 1996; 110: 801-8.

71. Dorrell N, Martino C, Richard A, et al. Characterization of Helicobacter pylori PldA, a Phospholipase with a role in colonization of the gastric mucous. Gastroenterology 1999; 117: 1098-1104.
72. Drake I, Mapstone N, Schorah C et al. Reactive oxygen species activity and lipid peroxidation in Helicobacter pylori associated gastritis: relation to gastric mucosal ascorbic acid concentration and effect of H. pylori eradication. Gut 1998; 42: 768-771.
73. Eguchi H, Herschenhous N, Kuzushita N, Moss SF. *Helicobacter pylori* increases proteasomemediated degradation of p27 (kip1) in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2003; 63: 4739–46.
74. El- Nujumi A, Hilditch TE, Williams C et al. Current or recent proton pump inhibitor therapy markedly impairs the accuracy of the [14C] urea breath test. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 759-64.
75. El Omar EM, Oien K, El Nujumi A, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology 1997; 113(1): 15-24.
76. El Shoura S. Helicobacter pylori: ultrastructural sequences of adherence, attachment, and penetration into the gastric mucous. Ultrastr Pathol 1995; 19: 323-33.
77. El-Nujumi A, Williams J, Oien K, et al. Eradication Helicobacter pylori reduces hypergastrinemia during long term omeprazole treatment. Gut 1998; 42: 159-165.
78. El-Omar E, Carrington M, Chow W-H, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404: 398-402.
79. El-Omar E, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cance patients: critical role of H. pylori. Gastroenterology 2000; 118: 22-30.
80. El-Omar EM, Penman IA, Ardill JES, et al. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterol 1995; 109: 681-91.
81. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 193–201.
82. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. Gut 1999; 45: 181-5.
83. El-Serag Hb, Sonnenberg A. Opposing time trend of peptic ulcer and reflux disease. Gut 1998, 43: 327-333.
84. Endo S, Ohkuda T, Saito Y, et al detection of Helicobacter pylori infection in early stage gastric cancer. Cancer 1995; 75: 2203-2208.
85. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children. Role of socio-economic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 114– 22.

86. European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts on the management of Helicobacter pylori infection. EHPSG Secretariat Edition, 1996, 2.
87. Evans D, Graham D. Internalization of Helicobacter pylori by epithelial cells: the key to the inflammatory response to Helicobacter pylori infection? Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: S45-7.
88. Fendrick A, Fennety M, Chey W. Symptom status and the desire for H. pylori confirmatory testing after eradication treatment. Gastroenterology 1997; 112: A14.
89. Figura N, Armellinid D, Buguoli M, et al. Activity of omeprazole on Helicobacter pylori and relation to toxicity of strains. J Clin Patol 1994; 47: 440-2.
90. Figura N, Crabtree J. H.pylori vacuoliating toxin. In: Hunt RH, Tytgat GNJ eds. Helicobacter pylori, Basic mechanism to clinical cure. Lancaster UK; Kluwer Academic 1994:222-31.
91. Figura N. Helicobacter pylori exotoxins and gastroduodenal disease associated with cytotoxic strain infection. Aliment Pharmacol Ther 1996;10 (suppl 1) :79-9
92. Fiocca R, Villare L, De Giammo C, et al. Morphological evidence of Campilobacter pylori pathogenity in chronic gastritis and peptic ulcer. Acta Gastroenterol Bly 1989; 32: 124-35.
93. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long-term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34–7.
94. Fischbach W. MALT Lymphome des Magens. Dtsch Wschr 1999; 124: 1142±7.
95. Franceschi F, Gasbarrini A, Ruggieri M, et al. Helicobacter pylori infection in patient affected by idiopathic arrhythmia. Gastroenterol Int 1997; 10 (suppl 1):65.
96. Franchini M, Krampera M, Veneri D. *Helicobacter pylori* eradication in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2003; 114: 420–1.
97. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2003; 88: 1087–91.
98. Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5:705–13
99. Fudjiama K, et al. MC 90 rabeprasole vs. Omeprasole against Helicobacter pylori. Amer J Gastroenterol 1994; Vol.89: 1371.
100. Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini G et al. *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases – Other *Helicobacters*. 2004 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter*, 9 (Suppl. 1), 57–66.

101. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Helicobacter pylori and primary headache. Gastroenterol Int 1997; 10 (suppl1):11-13.
102. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, et al. Helicobacter pylori and Reynaud Phenomenon. Gastroenterol Int 1997;10 (suppl 1):18-19
103. Gauthier NC, Ricci V, Gounon P, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins and actin cytoskeleton modulate chloride transport by channels formed by the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin VacA in HeLa cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 9481–9.
104. Genta RM, Lew GM, Grahan DY. Changes in the gastric mucous following eradication of Helicobacter pylori. Mod Pathol 1993; 6: 281 –9.
105. Ghidirim Gh. Recidiva hemoragiei ulceroase şi prognozarea ei. indrumari metodice / UMF "N. Testemitanu". Chisinau, 1995
106. Giannini E, Fasoli A, Botta F, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with greater impairment of cytochrome P-450 liver metabolic activity in anti-HCV positive cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 802–8.
107. Gisbert JP, Blanco M, Benato LM et al.Value of quantitative serology-forconfirmation of Helicobacter pylori eradication: an 18-month follow-up study. Clin Infect Dis 2000; 30: 976-80.
108. Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, et al. Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial suceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 549–52.
109. Glupezynski Y, Labbe M, Vanderlinden M, et al. Drug therapy for Helicobacter pylori infection: problems and pitfalls. Am J Gastroenterol. 1990; 85: 1545-1551.
110. Goldie J, Veldbuyzen van Zanten SJ, Jalali S, et al. Optimization of a medium for the rapid urease test for detection of Campilobacter pylori in gastric antral biopsies. J Clin Microbiol 1989; 27: 2080-2.
111. Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, et al. Metronidazol resistance in Helicobacter pylori is due to null mutation in a gene (rdxA) that encodes an oxygen-intensive NADPH nitroreductaze. Mol Microbiol 1998; 28: 383-393.
112. Graham D. Can therapy ever be denied for Helicobacter pylori infection? Gastroenterology 1997; 113: S113-S117.
113. Graham DY, Lew GM, Lechago J, Antral G-cell and D- cell numbers in Helicobacter pylori infection: Effect of H.pylori eradication . Gastroenterology 1993; 104: 1655-60.
114. Greid M, Neitercut W, Hosack M, et al. Suicidal destruction of Helicobacter pylori mediated by its ureaze activity. (Abstract) Gut 1990; 31: A600.
115. Guillermo I. Perez-Perez, Dietrich Rothenbacher, Hermann Brenner.

Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. In *Helicobacter* 2004 Blackwell Publishing Ltd, 9 (Suppl. 1), 1–6

116. Guiney DG, Hasegawa P, Cole SP. *Helicobacter pylori* preferentially induces interleukin 12 (IL- 12) rather than IL-6 or IL-10 in human dendritic cells. *Infect Immun* 2003; 71: 4163–6.
117. Hall D. Pharmocology of bismuth containing medicines used to treat Helicobacter pylori infections (Abstract). Ital J Gastroenterol 1991; 23: (suppl.2):2.
118. Hallstone A, Perez E, Boren T, Falk P. Blood type and the risk of gastric disease. Science 1994; 264: 1386-8.
119. Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(6): 729±35.
120. Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, et al. High anti-*Helicobacter pylori* antibody seropositivity associated with the combination of IL-8–251TT and IL-10–;819TT: genotypes. *Helicobacter* 2003; 8: 105–10.
121. Hatz RA, Kopp R, Lehn N, et al. Direct enhancement of gastrin release by Helicobacter pylori water soluble proteins. Gut 1995; 37(suppl. 1):A9.
122. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Lancet 1998; 352: 1016±21.
123. Heaney A, Collins JS, Walson RG et al. A prospective randomized trial of a "test and treate" policy versus endoscopy based management in young Helicobacter pylori positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. Gut 1999; 45: 186-160.
124. Helander HF. Parietal cell structure during inhibition of acid secretion.Scand J Gastroenterol 1984; 19(suppl 101):21.
125. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. Physiol Rev 1995; 75: 155.
126. Hessey S, Spencer J, Wyatt J et al. Bacterial adhesion and disease activity in Helicobacter - associated chronic gastritis. Gut 1990; 31: 134-8.
127. Holck S, Norgaard A, Bennedsen M, et al. Gastric mucosal cytokine responses in *Helicobacter pylori* infected patients with gastritis and peptic ulcers. Association with inflammatory parameters and bacteria load. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 36: 175–80.
128. Hong W, Sano K, Morimatsu S, et al. Medium pH-dependent redistribution of the urease of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2003;52: 211–6.

129. Howden C, Hunt R. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 998;93:2330-2337.
130. Huang J-Q, Lad R, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection in NSAID-associated gastropathy. In: Hunt RH, Tytgat GN, eds. Helicobacter Pylori Đ Basic Mechanism to Clinical Cure 2000. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 443-52.
131. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636–44.
132. Huber MR, Kumar S, Tefferi A. Treatment advances in adult immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003;82:723–37.
133. Huesca M, Gold B, Sherman P, et al. Colloidal bismuthsubcitrate (CBS) blocs Helicobacter pylori adhesion to glycerolipid receptors (Abstract). Gastroenterology 1992; 102: A639.
134. Hui PK, Chan WY, Cheung PS, et al. Pathologic changes of gastric mucous colonized by Helicobacter pylori. Hum Pathol 1992; 23: 548-566.
135. Humphries TJ, ThjodleifssonB. Rabeprasole and omeprasole in the long-term maitanance of erosive and ulcerative GERD. Am J Gastroenterol1999; 94: A2587.
136. Humpries TJ, Dekkers CP, Beker JA et al. Magnitude of change in fasting sarum gastrin in 211 patients taking rabeprasole 10mg or 20 mg or omeprazole 20 mg for one year. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1637.
137. Ischihra S, Kaji T, Kawamura A et al. Diagnostic accuracy of new non-invasive enzime immumoassay for detecting Helicobacter pylori in stool after eradication therapy. ASliment Pharmacol Ther 2000; 14:611-4.
138. Iseki K, Tatsuta M, Iishi H et al. Helicobacter pylori infection in patient with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test. Gut 1998; 42: 20-23.
139. Ito K, Nakamura M, Toda G, et al. Potential role of *Helicobacter pylori* in hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Med* 2004; 13: 221–7.
140. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003; 48: 578–82.
141. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1153–7.
142. Janas B, Czkmianianc E, Bak-Romaniszyn L, et al. Electron microscopic study of association between coccoid forms of Helicobacter pylori and gastric epithelial cells. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1829-33.

143. JonesR, Tait C, Sladen G et al. a trial of test-and-treat strategy for Helicobacter pylori positive dyspeptic patients in general practice. Int J Clin Pract 1999; 53: 413-6.
144. Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH, et al. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in Helicobacter pylori strains in children. J Clin Microbiol 2001; 39(1): 394±7.
145. Kamada T, Hamura K, Kawaguchi H, et al. The association between antral G and D cells and mucosal inflammation, atrophy, and Helicobacter pylori infection in subject with normal mucous, chronic gastritis, and duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1998; 93: 748-752.
146. Kanson I, Lobigne A. Heat shock proteins of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(suppl.1):51-6.
147. Karita M, Matsumoto S, Kamei T. The size of *cag*A based on repeat sequence has the responsibility of the location of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus and the degree of gastric mucosal inflammation. *Microbiol Immunol* 2003;47:619–30
148. Karita M, Teramukai S, Matsumoto S. Risk of *Helicobacter pylori* transmission from drinking well water is higher than that from infected intrafamilial members in Japan. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1062–7.
149. Kim JM, Kim JS, Jung HC, et al. *Helicobacter pylori* infection activates NF-kappaB signaling pathway to induce iNOS and protect human gastric epithelial cells from apoptosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1171–G1180.
150. Klien PD, Malaty HM, Martin RF et al. Noninvasive detection of helicobacter pylori infection in clinical practice: the 13C urea breath test. Am J Gastroenterol 1996; 9: 690-4.
151. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; 118(4): 661-9.
152. Koelz HR, Bolten W, Dragosics B, et al. Primary prophylaxis of NSAID-induced gastroduodenal ulcers and dyspepsia in H. pylori (HP)-infected patients: randomized, double-blind, placebo-controlled treatment of HP infection vs. omeprazole. Gastroenterology 2000; 118: A 250(Abstract).
153. Kohda K, Niitsu Y. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nippon Rinsho* 2003; 61: 644–9.
154. Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, et al. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection for *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003; 25: 804–6.
155. Koneco H, Nakada K, Mitsuma T, et al. Helicobacter pylori infection

induced a decrease in immunoreactive – somatostatin concentrations of human stomach. Dig. Dis. Sci 1992; 37: 409-16

156. Konturec JW, Konturec SJ, Domschke W. Eradication of Helicobacter pylori restored the inhibitory effect of cholecystokinin on postprandial gastrin release in duodenal ulcer patients. Gastrol 1995; 108: A134.
157. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and *Helicobacter pylori* infection. *Med Hypotheses* 2004; 62: 378–81.
158. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patient with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med1996; 334: 1018-1022.
159. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long-term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12–20.
160. Kurata Y. The future expected therapeutic approaches for ITP patients. *Nippon Rinsho* 2003; 61:664–9.
161. Labenz J, Blum A, Bayerdoffer E, et al. Curing Helicobacter pylori infection in patient with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis.
162. Labenz J, Leverkus F, Borsch.G, et al. Omeprazole plus amoxicilin for cure of Helicobacter pylori infection. Factors influencing the treatment success. Scand, J Gastroenterol 1994; 29: 10780-1075.
163. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. Helicobacter pylori augments the pH-increasing effect of omeprazole in patient with duodenal ulcer. Gastroenterology 1996; 110: 725-732.
164. Lage AP, Glupczynski Y. Omeprazole exerts the same inhibitory effect on the growth of cytotoxin-negativ Helicobacter pylori strains and does not inhibit vacuolating toxin production. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 299-302.
165. Laheij RJ. Straatman H, Jansen JB et al. Evaluation of comercially available Helicobacter pylori serology kits: rewiew. J Clin Microbiol 1998;36:2803-9.
166. Laheij RJF, van Rossum LGM, Jansen JBMJ, et al. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection Ð a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 857-64.
167. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 829–36.
168. Laine L, Peterson W. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1994; 331: 717-27.

169. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P et al. Helicobacter pylori test – and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic pacients: a randomized trial. Lancet 2000; 356: 455-60.
170. Leal-Herrera Y, Torres J, Monath TP, et al. High rates of recurrence and of transient reinfections of *Helicobacter pylori* in a population with high prevalence of infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2395 – 402.
171. Lee A. The Helicobacter pylori Genome - new insights into Pathogenesis and Therapies. N Engl J Med, 1998; 338: 832-33.
172. Lehman FS, Goldner EH, Calam J, et al. Cytokine and mononuclear cell stimulation of gastrin release from cultured canine antral G-cells. Gastroenterol 1995; 108: A 860.
173. Lehours P, Dupouy S, Bergey B, et al. Identification of a genetic marker of *Helicobacter pylori* strains involved in gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of the MALT-type. *Helicobacter* 2003; 8: 359–60. (Abstract)
174. Lehours P, Menard A, Dupouy S, et al. Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Infect Immun* 2004; 72: 880–8
175. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, et al. European multicentre validation of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies:urine-based ELISA and rapid urine test.*Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:927–31.
176. Lichtenberger L, Nelson A, Graziani L. Amine trapping – physical explanation for the inhibitory effect of gastric acidity on the postprandial release of gastric. Studies on rats the dogs. Gastroenterology 1986; 90: 1223.
177. Lind T, Megraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. Gastroenterology 1999; 116: 248±53.
178. Liutu M, Kalimo K, Kalimo H, et al. Mast cells and IgE-containing cells in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected and non-infected patients with chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 69–72.
179. Livin T, Schimittdiel J, Henning J, et al. A cost of a Helicobacter pylori eradication strategy in a large health maintenance organization. Am J Gastroenterol 1998; 93: 743 - 747.
180. Lodes SD, Katsogridokis J, Malamon H, et al. Helicobacter pylori may induced bile reflux: link between Helicobacter pylori and bile induced injury to gastric epithelium. Gut 1996; 38: 15-8.
181. Loy CT, Irwig Lm, Katelaris PH et al. Do commercial serological kits for Helicobacter pylori infection differ in accuracy? A meta-analyses. Am J Gastroenterol 1996;91:1138-44.

182. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364–71.
183. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. 2004 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter*, 9 (Suppl. 1), 7–14.
184. Malaty HM, Nyrén O. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2003; 8: 8–12.
185. Malfertheiner P, Gerards C. Helicobacter pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease: coincidence or association? Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14(5): 731 - 41.
186. Malfertheiner P. Current concept in dyspepsia: a word perspective. Eur J Gastrooenterol Hepatol 1999; Jun;11 Suppl 1: S25-9.
187. Manes G, Balzamo G, Iaquinto G et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnostic of Helicobacter pylori infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 611-4.
188. Matysiak-Budnik T, van Niel G, Megraud F, et al. Gastric Helicobacter infection inhibits development of oral tolerance to food antigens in mice. *Infect Immun* 2003; 71: 5219–24.
189. Mc Coll KE, Murray LS, Gillen D et al. Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive testing alone in the management of dyspepsia. BMJ 2002; 324: 999-1002.
190. Mc Colm A, Mc Laren A, Klinkert G, et al. Ranitidine bismuth citrate: A novel anti-ulcer agent with different physic-chemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:241-50
191. Mc Nully CA, Wyalt JL, Van de Lisdok EH et al. Randomised controlled tril of omeprazole in pacients with persistent dyspepsia: cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol ther.1998; 12: 1249-56.
192. McCarthy C, Pachett S, Collins RM, et al. Long-term prospective study of Helicobacter pylori in non-ulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1995; 40: 114-9.
193. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D, et al. H.pylori induced hypergastrinemia is related to bacteriol CagA status. Gut 1997; 40 (suppl 1):A46.
194. McColl KEL, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic bene®t from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339: 1869-74.
195. McColl KEL, Murray LS, Gillen D. Omeprazole and accelerated onset of atrophic gastritis. Gastroenterology 2000; 118: 239.
196. McColl KEL. The role of H pylori eradication in the management of

acute bleeding peptic ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995; 7(8): 753-755.

197. McGrwan C, Cover T, Blaser M, et al. The proton pump inhibitor omatrazole inhibits acid survival of Helicobacter pylori by a urease-independent mechanism. Gastroenterology 1994; 107: 1573-1578.
198. Mégraud F, Occhialini A. Mode d'action des macrolides et mécanisme de résistance chez Helicobacter pylori. La Lettre de l'Infec 1997; XII (suppl. 3):5-9.
199. Mehta N, Benoit S, Maier RJ. Roles of conserved nucleotide-binding domains in accessory proteins, HypB and UreG, in the maturation of nickelenzymes required for efficient *Helicobacter pylori* colonization. *Microb Pathog* 2003; 35: 229–34.
200. Meining A, Kiel G, Stolte M. Changes in Helicobacter pylori –induces gastritis in the antrum and corpus during and after 12 months of treatment with ranitidine and lansoprozole in patient with duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 735-740.
201. Merrell DS, Thompson LJ, Kim CC, et al. Growth phase-dependent response of *Helicobacter pylori* to iron starvation. *Infect Immun* 2003; 71: 6510–25.
202. Midleton SJ, Calam J, Moss SF, et al. Effect of Helicobacter pylori on gastric mucosal ammonium concentrations. Gastroenterol 1995; 108: A166.
203. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. One week triple therapy for Helicobacter pylori: a multicenter comparative study. Gut 1997; 41: 735-9.
204. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Br Med J 2000; 321: 659-64.
205. Mobley HLT, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. Microbiol Rev 1995; 59: 451-80.
206. Moreira A, Rodrigues J, Delgado L, et al. Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic idiopathic urticaria? *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 209–14.
207. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. Helicobacter heilmanii-associated primary gastric low grade MALT lymphoma: complete remission after curing infection. Gastroenterology 2000; 118: 821-8.
208. Moss SF, Legon S, Bishop AE, et al. Effect of Helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. Lancet 1992; 2: 903-2.
209. Murthy UK, Linscheer R, Cho C. The hypergastriemia in Helicobacter pylori (HP) –gastritis is due to a decrease in antral D cell density and D: G cell ratio. Gastroenterology 1992;102:A130

210. Nagada K, Satoh H, Iwahi T, et al. Potent inhibitory actions of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of Helicobacter pylori unique action selective for H.pylori cell. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 769-774.
211. Nahon S, Lahmek P, Massard J, et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter* 2003; 8: 573–7.
212. Nakayama M, Kimura M, Wada A, et al. *Helicobacter pylori* VacA activates the p38/activating transcription factor 2-mediated signal pathway in AZ-521 cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 7024–8.
213. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1350±5.
214. Newton J, Lordan N, Oliver V, et al. Helicobacter in vivo causes structural changes in the adherent gastric mucus layer but barrier thickness is not compromised. Gut 1998; 43: 470-475.
215. Nicado H, Varam. Outer membrane. In: Neidhard FC ed. *Escherihia coli* and *Salmonela typhimurium*. Cellular and Molecular Biology. Vol.1 Washington, DC: American Society for Microbiology, 1987: 7-22.
216. Nilsson C, Sillen A, Eriksson L, et al. Correlation between *cag* pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Infect Immun* 2003;71:6573–81
217. Noach L, Bertola M, Schwartz M, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection an evaluation of various therapeutic trials and review of the literature. In Leslie A, Noach L, Tytygat G. Helicobacter pylori infection: Aspect of pathogenesis and therapy. Amsterdam 1994, 2 ond ed.
218. Novak J, Szekanecz Z, Sebesi J, et al. Elevated levels of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in Henoch-Schonlein purpura. *Autoimmunity* 2003;36:307–11.
219. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52: 637–40.
220. O'Connor HJ. Review article: Helicobacter pylori and gastrooesophageal reflux disease Ð clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(2): 117±27.
221. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases the risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 138–43.
222. Ojetti V, Gasbarrini A, Pitocco D, et al. Helicobacter pylori infection in patient affected by insulin-dependent diabetes mellitus

Gastroenterol Int 1997; 10 (suppl 1):46-47.

223. Okuda M, Nakazawa T, Booka M, Miyashiro E, Yosikawa N. Evaluation of a urine antibody test for *Helicobacter pylori* in Japanese Children. *J Pediatr* 2004, 144: 196–9.

224. Olafsson S, Berstad A. Changes in food tolerance and lifestyle after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 268–76.

225. Olbe L, Homlet A, Dalendwcr J, et al. A mechanism by Helicobacter pylori infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. Gastroenterol 1996; 110: 1386-94.

226. Olbe L. Proton Pump Inhibitors. Basel. Birkhauser Verlag. 1999:3-45.

227. Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, et al. *babA2*-and *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3964–6.

228. Openheim JJ, Zachariae C, Mucoida N, Matsushima K .Properties of the novel proinflamatory supergene "intercrine" cytocrine family. Am Rev Immunol 1991; 9: 617-48.

229. Orsini B, Ottanelli B, Amedei A, et al. *Helicobacter pylori cag* pathogenicity island is associated with reduced expression of interleukin-4 (IL-4) mRNA and modulation of the IL-4 delta2 mRNA isoform in human gastric mucosa. *Infect Immun* 2003; 71: 6664–7.

230. Ozturk Y, Buyukgebiz B, Arslan N, et al. Serum vitamin A and total carotene concentrations in well-nourished children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 502–4.

231. Paoluzi P, Pietroiusti A. The cost-benefit of Helicobacter pylori eradication in Italy. Gastroenterol Int 1997; 10 (suppl 1):54- 56.

232. Papini E, Buynoli M, De Bernard M, et al. Bafilomycin $A_1$ inhibits Helicobacter pylori induced vacuolization of HeLa cells. Mol Microbiol 1993; 7: 323-7.

233. Papini E, DeBernard M, Milia E, et al. Cellular vacuoles induced by Helicobacter pylori originate from late endosomal compartments. Proc Natl Acad Sci1994; 9117: 9720-4.

234. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-1131.

235. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modelling costeffectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996; 348: 150±4.

236. Patel D, Khulusi S, Mendall MA, Lloyd R, Jazrawi R, Maxwell JD et al. Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology. *Lancet,* 1995; 346: 1315-1318.

237. Paul Hofman, Barbara Waidner, Véronique Hofman, et al.

Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. In *Helicobacter*,2004 Blackwell Publishing Ltd, 9 (Suppl. 1), 15–22

238. Peltec Angela, Dumbrava Vlada, Ţurcan Svetlana, Chiriac I, Tatiana Cuzneţov. Studiul comparativ al prevalenţei infecţiei Helicobacte pylori la pacienţi cu afecţiuni hepatice şi cu dispepsia funcţională. Rezumatele lucrărilor al IX congres al asociaţiei chirurgilor "N.Anestiadi", septembrie 2003;E9:p 165.
239. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. 2004 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter*, 9 (Suppl. 1), 1–6
240. Perna F, Gatta L, Figura N, et al. Susceptibility of *H. pylori* to metronidazole. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2157–61.
241. Perri F, Clemente R, Festa V, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2082-2088.
242. Peters FT, Kuipers EJ, Ganesh S, et al. The influence of Helicobacter pylori on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(7): 921±6.
243. Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Is absence of dyspeptic symptoms a useful test to assess *H. pylori* eradication? *Gut,* 1995; 36. suppl. 1: A12.
244. Pinkse MW, Maier CS, Kim JI, Oh BH, Heck AJ. Macromolecular assembly of *Helicobacter pylori* urease investigated by mass spectrometry. *J Mass Spectrom*, 2003; 38: 315–20.
245. Piotrowsk J, Maalka J, Slomiani A, et al. Helicobacter pylori lipopolysaccharide inhibition of gastric mucosal somatostatin receptor. Gastroenterol 1995; 108: A998.
246. Ponzetto A, Pellicano R, Redaelli A, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with Hepatitis C Virus positive chronic liver diseases. *New Microbiol* 2003;26:321–8.
247. Ponzetto A, Sandrone N, Pellicano R, et al. Helicobacter pylori infection in patient with arterial obstruction. Gastroenterol Int 1997;10 (suppl 1):68
248. Prez-Prez GI, Shepherd VL, Morrow JD, et al. Activation of human THP-1 cells and rat bone marrow derived macrophages by Helicobacter pylori lipopolysaccharide. Infect Immun 1995; 63: 1183-7.
249. Prinz C, Kajimura M, Scott D et al. Histamine secretion from rat enterocromafin – like cells. Gastroenterology 1993; 105: 449.
250. Quierar D, Barbosa A, Mendesen N, et al. Am J Gastroenterol, 1988; 12;1368.
251. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 68: 121–8.

252. Rad R, Prinz C, Neu B, et al. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003; 188: 272–81.
253. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 737.
254. Rahman M, Mukhopadhyay AK, Nahar S, et al. DNA-level characterization of *Helicobacter pylori* strains from patients with overt disease and with benign infections in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2008–14.
255. René W, Van der Hulst, Josbert J, et al. Traitement de l'infection ŕ Helicobacter pylori: revue de la littérature mondiale. Helicobacter 1997; vol. I, nr.I:p. 3–16.
256. Rietschel E, Brade L, Holst O et al. Molecular structure of bacterial endotoxin in relation to bioactivity. In: Nowotny A, Sputzer J, Ziegler E, eds. Endotoxin Research Series,vol.1; Cellular and molecular aspect of endotoxin reaction. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Science, 1990: 15-32.
257. Rohde M, Puls J, Buhrdorf R, Fischer W, Haas R. A novel sheathed surface organelle of the *Helicobacter pylori cag* type IV secretion system. *Mol Microbiol* 2003; 49: 219–34.
258. Roine RP, Sarmela RS, Kosinen TU, et al. Alcohol dehydrogenase mediated production by Helicobacter pylori - a possible mechanism behind gastric injury. Life Sci 1992; 51: 1333-7.
259. Rollinson S, Levene AP, Mensah FK, et al. Gastric marginal zone lymphoma is associated with polymorphisms in genes involved in inflammatory response and antioxidative capacity. *Blood* 2003; 102: 1007–11.
260. Rothenbacher D, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect* 2003; 5: 693–703.
261. Rudmann D, Eaton K, Krakowka S. Ultrastructural study of Helicobacter pylori adherence properties in gnotobiotic piglets. Infect Immun 1992; 60: 2121-4.
262. Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. Gut 2001; 48(3): 297±303.)
263. Russo-Mancuso G, Branciforte F, Licciardello M, La Spina M. Iron deficiency anemia as the only sign of infection with *Helicobacter pylori*: a report of 9 pediatric cases. *Int J Hematol* 2003;78:429–
264. Sachs G. Introduction – symposium on ion motive ATP-asa. Acta Phisiol Scand 1998(suppl); 643: 5-6.

265. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT lymphoma Study Group. Gastroenterology 1997; 113: 1087-90.
266. Saromato J, Watanabe T, Tokumaru T, et al. Expression of Lewis a, Lewis b, Lewis x, Lewis y, Sialyl-Lewis and Sealil-Lewis x blood group antigens in human gastric carcinoma and in normal gastric tissue. Cancer Res 1989; 49: 745-52.
267. Sasaki A, Haruma K, Manabe N, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1529–34.
268. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61: 1-241.
269. Schlemper RJ, van der Werf SDJ, Vanderbroucke JP, Biemond I, Lamers CBHW. Non-ulcer dyspepsia in a Dutch-working population and Helicobacter pylori. Ulcer history as an explanation of an apparent association. Arch Intern Med, 1995; 155: 82-87
270. Schmitt W, Haas R. Genetic analysis of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin: structural similarities with the IgA protease type of exported protein. Molec Microbiol 1994; 12:307-19.
271. Sharma S, Tummuru M, Blazer M. Characterization of gastric epithelial cell IL-8 induction by Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994; 89: A244(Abstract)
272. Sherburne R, Taylor DE. Helicobacter pylori express a complex surface carbohydrate, Lewis x. Infect Immun1995; 63: 4564-68.
273. Shimizu T, Yarita Y, Haruna H, et al. Urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies in children. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 606–10.
274. Shirin H, Sadan O, Shevah O, et al. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 10–4.
275. Sinha SK, Martin B, Gold BD, Song Q, Sargent M, Bernstein CN. The incidence of *Helicobacter pylori* acquisition in children of a Canadian First Nations community and the potential for parentto-child transmission. *Helicobacter* 2004; 9: 59–68.
276. Sippoten P, Arynen M, Karainen I, et al. Chronic antral gastritis, Lewis a + phenotype and male sex as factors in predicting coexisting duodenal ulcer. Scan J Gastroenterol 1989; 24: 581-8.
277. Sobala GM, King RFG, Axon ATR, et al Reflux gastritis in the intact stomach. J Clin Pathol 1990; 43:303-306.

278. Soleia E, Villani L, Fiocca R, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori gastritis in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol. 1994; 22(suppl201):28-34.
279. Sonnemberg A. Cost-benefit analysis of testing for Helicobacter pylori in dyspeptic subjects. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1773 - 1777.
280. Sorberg M, Nyrén O, Granström M. Unexpected decrease with age of *Helicobacter pylori* seroprevalence among Swedish blood donors. *J Clin Microbiol* 2003; 4: 4038–42.
281. Sorosiek J, Roche J, Marshall B, et al. Urease enzyme inhibition by bismuth subsalicylate: a putative antibacterial mechanism. (Abstract). Gastroenterology 1990; 98: A119.
282. Sorrentino, Ferracioli G, DeVita S, et al. Gastritis and B-cell clonal expansion in Sjögren's syndrome. Gastroenterol Int 1997; 10 (suppl 1):50—53.
283. Soto G, Bautista CT, Roth DE, et al. *Helicobacter pylori* infection is common in Peruvian adults after antibiotic eradication therapy. *J Infect Dis* 2003; 188: 1263–75.
284. Sperling H. The cost-benefit of Helicobacter pylori eradication in the USA. Gastroenterol Int 1997;10(suppl 1):57- 58
285. Springer TA. Traffic signal for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell 1994; 76: 301-14.
286. StedmanC. Barclay M. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; Vol 4: 963-978.
287. Stemerman GN. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. Cancer 1994; 105: 96-101.
288. Stevens M, Livsei S, Swann RA et al. Evaluation of sixteen EIAs for the detection of antibodies to helicobacter pylori. London: Medical Devices Agencz; 1997.
289. Stolte M, Meining A, Schmitz JM, et al. Changes in Helicobacter pylori-induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in patients with gastro-oesophageal reŽux disease. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 247-53.
290. Sung JJ, Chung SC, Ling TK, Yung MY, Leung VK, Ng EKW et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori. N Engl J Med, 1995; 332: 139-142.
291. Tabarna I. Tratamentul şi profilaxia ulcerului duodenal. Chisinau, 2001.
292. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124: 91–6.

293. Talbey NJ. A relationship between Helicobacter pylori and non-ulcer dyspepsia:is there enough data to know? Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994; 6: 567-570.
294. Talley NJ, Colin-Jones DG, Koch KL, et al. Functional dyspepsia: A classification with guidelines for diagnosis and management. Gastroenterol Int 1991; 4: 145-60.
295. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). Aliment Pharmacol Ther 1998; 12(11): 1055-65.
296. Tarma A, Tanone K, Santos A, et al. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? Scand J Gastroenterol.1995; suppl 210:9.
297. Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of Helicobacter pylori eradication on gastro-oesophageal reŽux. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 915-20.
298. Tepes B, Kavcic B, Zaletel L, et al. Two to four year histological follow up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. J Pathol 1999; 188: 24-9.
299. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Dobric I, et al. Etiopathogenesis, classification, and current trends in treatment of rosacea. *Acta Dermatovenerol Croat* 2003; 11: 236–46.
300. Treiber G, Schwabe M, Ammon S, Walker S, Klotz U, Malfertheiner P. Dyspeptic symptoms associated with *Helicobacter pylori* infection are influenced by strain and host specific factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 219–31.
301. Trespi E, Broglia F, Villani L, et al. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after Helicobacter pylori eradication.. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 884-8.
302. Tytgat GNJ. Review article: treatments that impact favorably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Ther 1994; 8: 359-368.
303. Udd M, Miettinen P, Palmu A, Julkunen R. Effect of short-term treatment with regular or high doses of omeprazole on the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 588–93.
304. Uemura N, Okamoto S. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29(4): 819- 27.
305. Umehara S, Higashi H, Ohnishi N, Asaka M, Hatakeyama M. Effects of *Helicobacter pylori* CagA protein on the growth and survival of B

lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. *Oncogene* 2003; 22: 8337–42.

306. Umehara S, Higashi H, Ohnishi N, Asaka M, Hatakeyama M. Effects of *Helicobacter pylori* CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma *Oncogene* 2003; 22: 8337–42.
307. Unge P. Antimicrobial treatment of H. pylori infection - a pooled efficacy analysis of eradication therapies. Eur J Surg 1998; 164(Suppl.582): 16-26.
308. Vaira D, Malfetheiner P, Megraud F et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing Helicobacter pylori eradication: a European multicenter study. The European Helicobacter pylori HpSA Study Group. Am J Gastroenterology. 2000; 95: 925-9.
309. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and Helicobacter pylori. Gut 2001; 48: 287-9.
310. Valle J, Kekki M, Sipponen P, et al. Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 1996; 31(6): 546-50.
311. Van der Hulst R, Van der Ende A, Homan A, et al. Influence of metronidazole therapy for Helicobacter pylori eradication. Gut 1998; 42: 166-169.
312. Van der Voort L, Van der Bos A, Kamsteeg H. In vitro bacterial effect of CBS on Helicobacter pylori. (Abstract). Rev Esp Enferm Dig 1990; 78 (suppl.1): 103.
313. Van Vliet AH, Kuipers EJ, Stoof J, Poppelaars SW, Kusters JG. Acid-responsive gene induction of ammonia-producing enzymes in *Helicobacter pylori* is mediated via a metal-responsive repressor cascade. *Infect Immun* 2004; 72: 766–7
314. Velduyzen van Zanten SJO, Sherman PM. Indications for treatment of Helicobacter pylori infection: a systematic overview. Can Med Assoc J, 1994; 150: 189-198.
315. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, et al. Mutation in 23S rRNA is association with clarithromicyn resistance in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 477-80.
316. Vicari J, Peek R, Falk G, et al. The seroprevalence of Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophagial reflux disease. Gastroenterology 198; 115: 50-57.
317. Vinayek R, Fruch T, London J, et al. Intravenous omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome undergoing surgery. Gastroenterology 1990; 99: 10.
318. Vuyru L, Schubert ML, Harrington L, et al. Dual inhibitory pathways link antral somatostatin and histamine secretion in human, dog and rat stomach. Gastroenterol 1995; 108: 959-66.

319. Walt R. Metronudazole –resistant H.pylori – of questionable clinical importance. Lancet 1996; 348: 489-490.
320. Warburton V, Everett S, Mapstone N, et al. Cag A status influences activity and epithelial injury but not the patterns of H.pylori gastritis. Gut 1996; 39 (suppl 2): A97.
321. Weingart V, Russmann H, Koletzko S, Weingart J, Hochter W, Sackmann M. Sensitivity of a novel stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* in adult outpatients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1319–21.
322. Williams MP, Pounder RE. Review article: the pharmacology of rabeprasole. Aliment Pharmacol Ther 1999; vol 13, suppl. 3: 3-10.
323. Wu JC, Chan FK, Ching JY, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2004; 53: 174–9.
324. Yakoob J, Jafri W, Abid S. *Helicobacter pylori* infection and micronutrient deficiencies. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2137–9.
325. Yamasaki R, Yokota K, Okada H, et al. Immune response in *Helicobacter pylori*-induced lowgrade gastric-mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *J Med Microbiol* 2004;53: 21–9.
326. Yamashita K, Kaneko H, Yamamoto S, et al. Inhibitory effect of somatostatin on Helicobacter pylori proliferation in vitro. Gastroenterology 1998; 115: 1123-1130.
327. Yang G, Lastovica A, Brown S, et al. Effect on pepsinogen release of various subfractious of Helicobacter pylori lipopolisaccharide. Abstract presented at 8th International Workshop on Campilobacters, Helicobacters and Related Organisms, Winchester, UK: Central Veterinary Laboratory, 1995.
328. Yang YS, Wang SM, Chen CT, Huang MC, Chang CJ, Liu CC. Lack of evidence for fecal-oral transmission of *Helicobacter pylori* infection in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2003; 102:375–8.
329. Yao J, Moellering R. Antibacterial Agents. Tetraciclines. In: Balows A (ed.) Manual of Clinical Microbiology. 5[th] adn. Washington DC, American Society for Microbiology 1990:p. 1073.
330. Ye W, Held M Lagergren J, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 388–96.
331. Yeomans ND. New data on healing of no steroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. Am J Med 1998; 04(3A): 56S±61S.
332. Yokota K, Kobayashi K, Kawahara Y, et al. Gastric ulcers in SCID mice induced by Helicobacter pylori infection after transplanting

lymphocytes from patients with gastric lymphoma. Gastroenterology 1999; 117: 893-899.

333. Zaitoun Am. The prevalence of lymphoid follicles in Helicobacter pylori associated gastritis in patients with ulcer and non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 1995; 48: 325-329.

334. Zala G, Schiwery St, Flury R, et al. The negative influence of smoking on H.pylori eradication depend on the therapy regimen (abstract). Gastroenterology 1995; 108: 254, 266.

335. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: simplified 13C-urea breath test, stool antigen testing, or DNA PCR in human feces in a clinical laboratory setting? *Clin Biochem* 2004; 37: 261–7.

# POSTFAŢĂ

Ghidul clinic prezentat a fost bazat pe folosirea surselor contemporane de informaţie medicală. Existenţa clasificării nivelilor de evidenţă şi gradelor de recomandare a ajutat mujlt înţelegerea rolului şi importanţei diferitor recomandări prezentate în lucrare.

Biologia germenului H. pylori, particularităţile sale patogenice şi mecanismele prin care se produc leziunile inflamatorii au fost expuse pe larg şi au constituit fundamentarea rolului patogen al acestuia. Autorii au reuşit să expună sistematic rolul citotoxinei vacuolizante şi proteinei citotoxice CagA. Expunerea consecinţelor infecţiei H.pylori asupra fiziologiei gastrice au ajutat la înţelegerea importanţei eradicării acestui germen. Descrierea succindă a semnificaţiei clinice a infecţiei H.pylori cu argumentele pro-contra privind suferinţele clinice generate şi în special cele extradigestive va permite medicilor practicieni să acorde o mai mare atenţie acestei patologii nu numai în contextul simptomatologiei digestive, dar şi la multe alte acuze care ar putea fi legate de prezenţa infecţiei H.pylori.

Folosirea metodelor şi strategiilor contemporane şi cost eficiente de diagnostic va permite optimizarea activităţii medicale nu numai în centre de excelenţă dar şi către medici de familie din provincie.

În finalul lucrării autorii au prezentat medicamentele folosite în tratamentul infecţiei cu H. pylori şi diferite scheme, strategice de tratament. Au fost detailat expuse indicaţiile pentru eradicarea infecţiei H.pylori cu prezentarea metodelor de urmărire a pacienţilor după tratamentul de eradicare, precum şi aspectele privind persectivele de abordare a infecţiei H.pylori.

**Oproiu Alexandru,**
Profesor Universitar
*Bucureşti,*
*Romania*

# ANEXA I

## PACIENȚII CARE NECESITĂ ADMINISTRAREA TRATAMENTULUI DE ERADICARE

| | |
|---|---|
| A | Ulcer duodenal |
| A | Ulcer gastric |
| B | Limfom gastric |
| B | Gastrita atrofică |

**INDICAȚII RELATIVE**

**Dispepsia funcțională**
**Rezecția după cancer gastric**
**Pacienții ce au rude de gradul I cu cancer gastric**
**La dorință**

## TERAPIA RECOMANDATĂ

| | |
|---|---|
| A | Tripla terapie de 7 zile asigură rata de eradicare mai mare de 80% |

INHIBITORUL POMPEI DE PROTONI*
AMOXICILINA 1000mg X 2 ori pe zi
CLARITROMICINA 500mg X 2 ori pe zi

**sau**

INHIBITORUL POMPEI DE PROTONI*
METRONIDAZOL 500mg X 2 ori pe zi
CLARITROMICINA 500mg X 2 ori pe zi

***INHIBITORUL POMPEI DE PROTONI***
**Rabeprazol 20 mgf x 2ori pe zi**
**Omeprazol 20 mg x 2 ori pezi**
**Lansoprazol 30mg x 2 ori pe zi**

## PACIENȚII CARE NECESITĂ REEVALUAREA DUPĂ TRATAMENT

| | |
|---|---|
| D | La pacienții cu ulcer duodenal necomplicat în caz de persistența simptomelor la patru săptămâni după tratament:<br>- la prezența infecției se aplică tratamentul de eradicare alternativ<br>- absența infecției – diagnostic alternativ |
| D | Ulcerul duodenal complicat cu hemoragie necesită confirmarea eradicării |
| D | Pacienții cu ulcer gastric necesită repetarea endoscopiei la 4-8 săptămâni |

# ANEXA II

## *Strategia terapeutică recomandată*

**TERAPIA DE PRIMA LINIE**

| | | |
|---|---|---|
| **IPP (RBS) X 2 ori pe zi** | | |
| **Claritromicina 500mg x 2 ori pe zi** | **(C)*** | **minimum** |
| **Amoxicilina 1000mg x 2 ori pe zi** | **(A)** | **□apte** |
| **sau** | | **zile** |
| **Metronidazol 500 mg x 2 ori pe zi** | **(M)** | |

***Combina□ia CA este preferabil□**

↓

**□n caz de e□ec**

↓

**TERAPIA DE A DOUA LINIE**

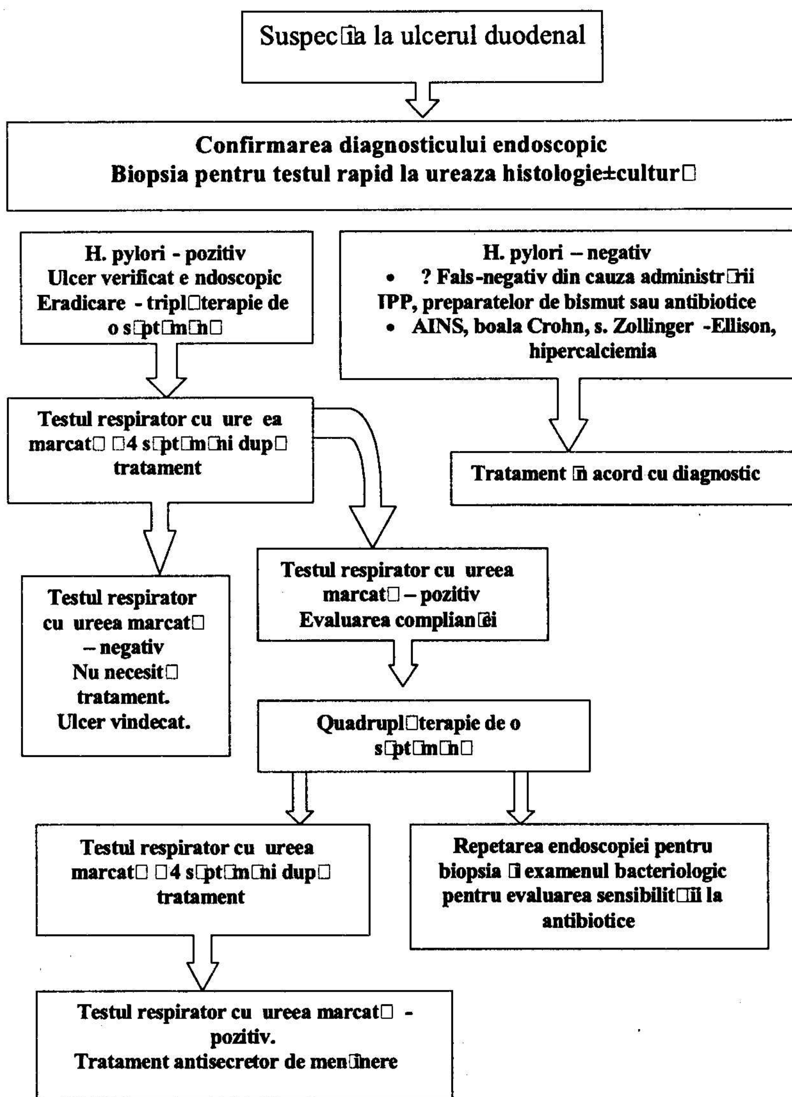
| | |
|---|---|
| **IPP X 2 ori pe zi** | |
| **Bismut subcitrat /subsalicilat 120mg x 4 ori pe zi** | **minimum** |
| **Metronidazol 500 mg x 3 ori pe zi** | **□apte** |
| **Tetraciclina 500 mg x 4 ori pe zi** | **zile** |

↓

**Pentru aprecierea conduitei terapeutice pacien□ii sunt □ndruma□i la gastroenterolog de c□tre medicul de familie**

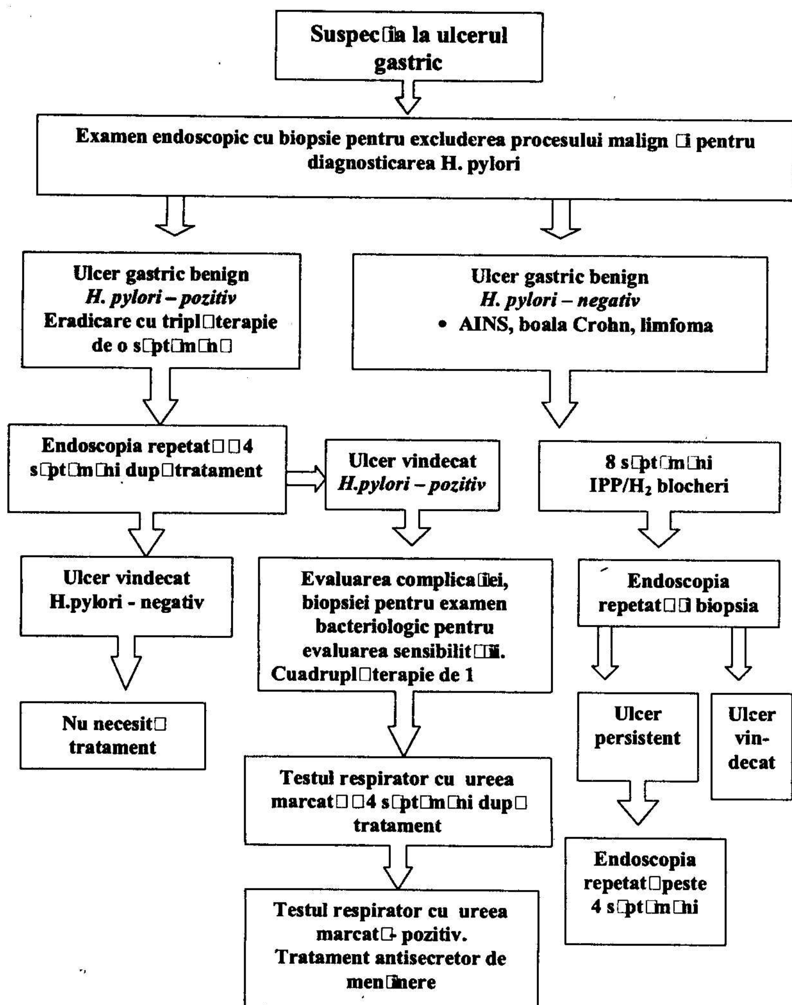
# ANEXA III

## *Planul managementului pentru Ulcerul Duodenal*

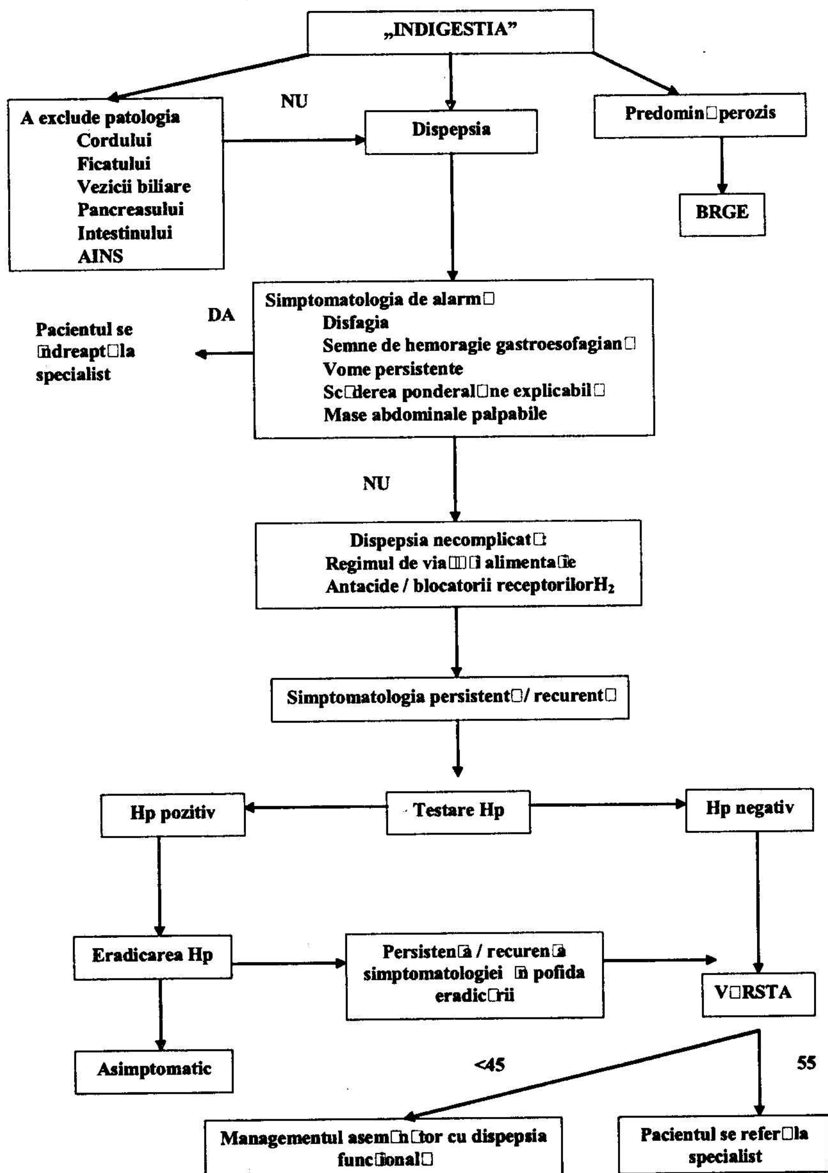


# ANEXA IV

## *Planul managementului pentru Ulcerul Gastric*



# ANEXA V


„INDIGESTIA"
A exclude patologia
Cordului
Ficatului
Vezicii biliare
Pancreasului
Intestinului
AINS
NU
Dispepsia
Predomin□perozis
BRGE
Simptomatologia de alarm□
Disfagia
Semne de hemoragie gastroesofagian□
Vome persistente
Sc□derea ponderal□ne explicabil□
Mase abdominale palpabile
DA
Pacientul se □ndrept□la specialist
NU
Dispepsia necomplicat□:
Regimul de via□□□ alimenta□ie
Antacide / blocatorii receptorilorH₂
Simptomatologia persistent□/ recurent□
Testare Hp
Hp pozitiv
Hp negativ
Eradicarea Hp
Persisten□ă / recuren□ă simptomatologiei □n pofida eradic□rii
V□RSTA
Asimptomatic
<45
55
Managementul asem□n□tor cu dispepsia func□ional□
Pacientul se refer□la specialist

# Glosar

**Brend** – medicament original, nou sintetizat, care a trecut ciclul de studii preclinice şi clinice; substanţă activă care este un secret comercial protejată de patent pentru o perioadă anumită de timp.

**Generic** – medicament reprodus, care poate înlocui reciproc medicamentul original pentru a obţine efectul terapeutic şi care nu este produs de firma ce a elaborat preparatul original, producătorul nu deţine licenţa firmei, care produce brendul.

**Ghid** – relatare desfăşurată sistematic care ajută la luarea deciziilor de către medicii practicieni şi pacienţii ce sunt destinaţi asistenţei medicale în circumstanţe clinice specifice*.

**GMP – Good Manufacture Practice** – cerinţele OMS privind fabricarea medicamentelor, care reglementează standardele suprafeţelor de producţie, echipamentele, substanţa primară, personalul specializat, metodele de control şi garantează calitatea produsului.

**Gradul de recomandare** – codificarea recomandărilor din ghid, care indică puterea ştiinţifică a evidenţei ce suportă recomandări.

**Meta-analiza** – forma specializată a reviului sistematic în care rezultatele altor studii sunt analizate adăugător cu efectuarea sintezei datelor obţinute.

**Nivelul de evidenţă** – codul legat de studii individuale, care indică corespondenţa studiului în ierarhia evidenţelor şi respectarea strictă a principiilor metodologice recunoscute.

**p$K_a$** – constanta de ionizare sau disociere care determină viteza cumulării inhibitorului pompei de protoni în canaliculii secretanţi ai celulei parietale.

**Populaţia ţintă** – populaţia asupra căreia se vor aplica recomandările ghidului. Recomandările sunt mai puţin valide în caz dacă există diferenţe în caracteristica populaţiei, de exemplu vârsta, stadiul bolii, condiţiile sociale.

**Puterea evidenţei** – puterea evidenţei asociată cu aprecierea eficienţei intervenţiei este măsura gradului de corectitudine a evaluării care reflectă veridic cum intervenţia va fi aplicată în practica generală.

Puterea evidenţei depinde de validitatea internă şi externă şi de semnificaţia statistică. Astfel, de exemplu, puterea evidenţei este mai mare dacă s-au evaluat mai multe studii ample, semnificative statistic, controlate şi randomizate, decât un studiul mic controlat randomizat**.

**Recomandare** – serie de acţiuni recomandate de grupul de autori ai ghidului, făcute în baza evaluării sprijinite pe evidenţe.

**Reviu** – sumarul problemelor şi tendinţelor principale din literatura ştiinţifică adresate unui subiect specific. Reviul se consideră nesistematic în afară de cazul când căutarea extensivă a literaturii se realizează cu siguranţă că toate aspectele temei sunt cuprinse şi se efectuează evaluarea studiilor primare calitative.

**Reviu literar sistematic** – reviul care include evidenţele din studiile ştiinţifice identificate în mod sistematic, evaluate şi sintetizate.

**Studiul controlat randomizat** – studiul experimental în care pacienţii sunt randomizaţi pentru administrarea tratamentului sau intervenţia experimentală sau de control. Eficienţa relativă a intervenţiei este evaluarea comparativă a ratei şi efectului în cele două grupe.**

**Studiul caz-control** – studiul care se începe cu identificarea persoanelor cu o anumită maladie ( sau alte condiţii) în grupa de evaluare şi persoanelor potrivite, fără patologia dată în grupa de conrtol. ***

**Studiul de cohortă** – studiul în care din grupul populaţional definit sunt identificaţi cei care au sau în viitor pot fi şi în diferite măsuri la factori sau factorii ipotetici ce influenţează probabilitatea apariţiei patologiei date.***

**Studiul de urmărire** – denumirea alternativă a studiului de cohortă.

**Studiul longitudinal** – denumirea alternativă a studiului de cohortă.

**Studiul prospectiv** – studiul în care pacienţii sunt recrutaţi în studiu şi apoi urmăriţi o anumită perioadă de timp cu înregistrarea evenimentelor, dacă ele au loc. Studiul prospectiv poate fi de diferite tipuri, incluzând studiul de cohortă sau trial controlat randomizat.

**Studiul retrospectiv** – studiul care include date preluate în momentul colectării şi datele din trecut. Studiile caz-control permanent sunt retrospective.

**Studiul multicentric** – studiul, când pacienţii sunt selectaţi din diferite localităţi sau populaţii, de exemplu studiul de cooperare între diferite spitale; colaborări internaţionale ce includ pacienţii din mai multe ţări.

**Studiul observaţional** – studiul epidemiologic, unde expunerea naturală este investigată în asocierea între expunere şi subiecţii sănătoşi. Studiul de control sau de cohortă sunt tipuri de studii observaţionale.

**Studiul non experimental** – studiul bazat pe observaţie asupra grupului de pacienţi, fără aplicarea intervenţiilor terapeutice. *Vezi studii observaţionale.*

**Trial controlat randomizat** – studiul experimental în care subiectele sunt randomizate pentru administrarea tratamentului sau intervenţia experimentală sau de control. Eficienţa relativă a intervenţiei este apreciată prin compararea ratei sau rezultatelor în cele două grupe.**

**Trial clinic** – testul realizat pe populaţia umană pentru stabilirea eficacităţii şi securităţii intervenţiilor medicale specifice. *Vezi trial randomizat clinic.*

**Validitatea internă** – se măsoară prin puterea asocierii între expunere sau intervenţie şi efectul din studiul.

**Validitatea externă** – gradul în care rezultatul studiului conţine exact o altă situaţie decât aceia legată cu studiul, în particular cu practica clinică de rutină.** Poate reflecta aplicabilitatea generală a rezultatelor studiului.

## Bibliografia

* Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: from development to use. London: The Institute; 1992.

** University of York. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. York: The University; 1996. (CRD Report 4).

*** Last JM, editor. Dictionary of epidemiology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995

# Sumar

### *Sindromul dispeptic*

Dispepsia este una din cele mai des întâlnite patologii cronice:

- 40% din populaţie suferă de sindromul dispeptic;
- 5% din consultaţiile la medicul de familie şi 30% din consultaţiile la gastroenterolog sunt efectuate pentru simptomatologia dispeptică;
- 50% din pacienţii cu simptome dispeptice la examenul endoscopic nu prezintă patologie organică.

### *Rolul infecţiei Helicobacter pylori în dezvoltarea dispepsiei*

Prevalenţa exactă a infecţiei H.pylori la populaţia adultă din Republica Moldova nu este cunoscută. Rolul patogenetic al acestei infecţii este cunoscut în diferite forme ale sindromului dispeptic:

- **ulcerul duodenal** care nu este asociat administrării preparatelor antiinflamatorii non steroidiene este direct asociat cu prezenţa infecţiei H.pylori **(nivelul de evidenţă 1++)**
- **ulcerul gastric benign** la fel este asociat cu această infecţie **(nivelul de evidenţă 1+)**
- evidenţe privitor la rolul cauzal în **carcinomul gastric** este limitat **(nivelul de evidenţă 4)**, dar penrtu **limfomul gastric** nivelul de **evidenţă este de 1+**
- la 20% din pacienţi cu dispepsie funcţională infecţia H.pylori poate influenţa dezvoltarea simptomelor
- H.pylori nu influenţează asupra dezvoltării **esofagitei (nivelul de evidenţă 3)**

**Cine din pacienţi necesită eradicarea infecţiei H.pylori?**

**Indicaţiile absolute:**

- ulcer duodenal diagnosticat endoscopic (la debut sau în orice fază în cazul persistenţei simptomelor). Nu este necesară verificarea prezenţei infecţiei **(gradul de recomandare A)**

- ulcer gastric diagnosticat endoscopic, în cazul prezenţei infecţiei, **(gradul de recomandare A)**
- limfom gastric cu gradul mic de malignitate **(gradul de recomandare B)**

Indicaţiile relative:

- dispepsia funcţională **(gradul de recomandare C)**
- istoricul familial de cancer gastric

**Nu există recomandari argumantate în caz de:**

- ulcer indus de administrarea preparatelor antiinflamatorii non steroidiene
- dispepsia cu prezenţa infecţiei, dar care nu este încă investigată
- esofagita (gradul de recomandare C)

### *Tratamentul de eradicare*

- rata de eradicare mai mare de 80% este obţinută prin folosirea regimului de triplă terapie timp de 7 zile **(Gradul A)**
- pentru a minimaliza riscul dezvoltării rezistenţei la tratament, eradicarea este necesară numai în cazul prezenţei indicaţiilor cu beneficii înregistrate
- efectele secundare sunt frecvente (în 30% de cazuri) şi pacienţii necesită informaţii despre ele
- 30% din pacienţi prezintă persistenţa simptomelor dupa eradicarea eficientă

### Pacienţii care necesită reevaluarea după tratamentul de eradicare

- În caz de ulcer duodenal, dacă simptomatologia persistă la patru săptămâni după tratament, se foloseşte testul respirator cu ureea marcată. La prezenţa infecţiei se aplică tratamentul alternativ, dacă infecţia nu este prezentă se evaluează cauza simptomatologiei.**(Gradul C)**
- La pacienţi cu ulcer hemoragic confirmarea eradicării H.pylori se efectuiază în fiecare caz. **(Gradul C)**
- La pacienţii cu ulcer gastric endoscopia se repetă la 4-8 săptămâni. **(Gradul C)**

# *Instrucţia*
## pentru utilizarea medicală a preparatului
## PARIET

Un comprimat filmat gastro-rezistent conţine rabeprazol 18,85 mg sub formă de rabeprazol sodic 20 mg.

Indicaţii terapeutice

*Pariet* este indicat în:

- ulcerul duodenal activ;
- ulcerul gastric activ ;
- esofagită de reflux;

În asociere cu un regim terapeutic antibacterian adecvat, *Pariet* este indicat pentru:

- eradicarea *Helicobacter pylori* la pacienţii cu ulcer peptic sau gastrită cronică.

Doze şi mod de administrare

Adulţi şi vârstnici:

*Ulcer duodenal activ şi ulcer gastric activ:* Doza recomandată este de un comprimat filmat gastro-rezistent *Pariet* (20 mg rabeprazol) administrat oral, o dată pe zi, dimineaţa.

Majoritatea pacienţilor cu ulcer duodenal activ se vindecă în 2-4 săptămâni. Un număr mic de pacienţi pot necesita încă 4 săptămâni de tratament pentru a obţine vindecarea. Majoritatea pacienţilor cu ulcer gastric activ se vindecă în 6 săptămâni. Un număr mic de pacienţi pot necesita încă 6 săptămâni de tratament pentru a obţine vindecarea.

*Esofagită de reflux:* Doza recomandată este de un comprimat filmat gastro-rezistent *Pariet* (20 mg rabeprazol) administrat oral, o dată pe zi, dimineaţa, timp de 4-8 săptămâni.

*Eradicarea H. pylori:* Pacienţii cu ulcer gastro-duodenal sau gastrită cronică asociate cu infecţia cu *H. pylori* trebuie trataţi cu *Pariet* într-o asociere adecvată cu antibiotice. Este recomandată una din asocierile următoare, pentru 7 zile:

- un comprimat filmat gastro-rezistent *Pariet* de 2 ori pe zi, claritromicină 500 mg de 2 ori pe zi şi amoxicilină 1 g de 2 ori pe zi;
- un comprimat filmat gastro-rezistent *Pariet* de 2 ori pe zi, claritromicină 500 mg de 2 ori pe zi şi metronidazol 400 mg de 2 ori pe zi.

Cele mai bune rezultate, cu vindecări în peste 90% din cazuri, sunt obţinute atunci când rabeprazol este administrat în asociere cu claritromicina şi amoxicilina.

Pentru indicaţiile care necesită administrarea o dată pe zi, *Pariet* trebuie luat dimineaţa, înainte de micul dejun; cu toate că momentul administrării sau prezenţa alimentelor nu influenţează activitatea rabeprazol, respectarea acestor indicaţii va creşte complianţa la tratament.

Pacienţii trebuie avertizaţi că *Pariet* comprimate filmate gastro-rezistente nu se mestecă sau sfărâmă, ci se înghit întregi.

Afectare renală sau hepatică:

La pacienţii cu afectare renală sau hepatică medie nu este necesară ajustarea dozei.

Pentru pacienţii cu afectare hepatică severă, vezi pct. 4.4 (Atenţionări şi precauţii speciale).

Copii:

*Pariet* nu este recomandat la copii, deoarece nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea la acest grup de vârstă.

Contraindicații

- hipersensibilitate cunoscută la rabeprazol, la derivați de benzimidazoli sau la oricare dintre componentele produsului;
- sarcină și alăptare.

**Atenționări și precauții speciale**

Răspunsul simptomatic favorabil la tratamentul cu rabeprazol nu exclude prezența unui neoplasm gastric, de aceea posibilitatea existenței unui proces malign trebuie exclusă înaintea începerii tratamentului cu *Pariet*.

Într-un studiu placebo-controlat privind siguranța administrării produsului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-medie, nu au fost observate diferențe semnificative între cele 2 grupe. Deoarece nu există date clinice privind utilizarea *Pariet* la pacienții cu insuficiență hepatică severă, este necesară precauție la inițierea tratamentului.

**Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni**

La fel ca și la alți inhibitori ai pompei protonice (IPP), rabeprazol este metabolizat hepatic, prin sistemul citocromului P450 (CYP450). Studiile la voluntarii sănătoși au arătat că rabeprazol nu prezintă interacțiuni semnificative clinic cu amoxicilina sau cu alte medicamente metabolizate prin sistemul CYP450, incluzând warfarina, fenitoina, teofilina sau diazepamul.

Rabeprazol produce o inhibare puternică și de lungă durată a secreției gastrice acide. Poate să apară o interacțiune cu compușii a căror absorbție este dependentă de pH, de aceea au fost efectuate studii în acest sens. Administrarea de rabeprazol concomitent cu alte medicamente determină scăderea cu 33% a concentrației plasmatice de ketoconazol și creșterea cu 22% a concentrației plasmatice de digoxină la subiecții sănătoși. Prin urmare, este necesară monitorizarea pacienților, pentru a determina dacă este nevoie de o ajustare a dozei atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu *Pariet*. Concentrațiile plasmatice ale rabeprazol și ale metabolitul activ al claritromicinei sunt crescute cu 24%, respectiv 50% în timpul administrării concomitente. Aceasta este considerată ca o interacțiune utilă în tratamentul de eradicare a *H. pylori*. Nu au fost observate interacțiuni semnificative la administrarea concomitentă a *Pariet* cu antiacidele. De asemenea, nu au fost semnalate interacțiuni relevante clinic cu alimentele.

Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au indicat că rabeprazol este metabolizat de izoenzimele CYP450 (CYP2C19 și CYP3A4). În aceste studii, la concentrațiile plasmatice așteptate, rabeprazol nu are efect inductor sau inhibitor asupra CYP3A4; cu toate că studiile *in vitro* nu pot prezice întotdeauna situația *in vivo*, aceste rezultate indică faptul că nu se așteaptă nici o interacțiune între rabeprazol și ciclosporină.

**Sarcina și alăptarea**

Studiile privind afectarea reproducerii efectuate pe șobolan și iepure nu au evidențiat afectarea fertilității sau toxicitate asupra fătului în urma administrării rabeprazol, deși la șobolan rabeprazol traversează bariera feto-placentară.

Nu există date privind siguranța utilizării rabeprazol în timpul sarcinii la om; în concluzie

*Pariet* este contraindicat în timpul sarcinii.

Nu se cunoaşte dacă rabeprazol este excretat în laptele uman. Nu au fost efectuate studii la femei care alăptează. Totuşi, rabeprazol este excretat în lapte la şobolan. De aceea, *Pariet* este contraindicat în timpul alăptării.

**Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Pe baza proprietăţilor farmacodinamice şi a reacţiilor adverse, este puţin probabil ca *Pariet* să provoace afectarea performanţelor de conducere a vehiculelor sau să compromită abilitatea de a folosi utilaje. Dacă vigilenţa este afectată datorită somnolenţei, se recomandă ca folosirea utilajelor şi conducerea vehiculelor să fie evitată.

**Reacţii adverse**

*Pariet* a fost în general bine tolerat în timpul studiilor clinice. Reacţiile adverse observate au fost în general uşoare sau moderate şi tranzitorii.

Cele mai comune reacţii adverse (incidenţă ł5%) au fost cefalee, diaree şi greaţă. Alte reacţii adverse (incidenţă 2-5%) au fost rinită, durere abdominală, astenie, flatulenţă, faringită, vărsături, durere nespecifică/durere lombară, ameţeală, sindrom gripal, infecţii, tuse, constipaţie şi insomnie. Reacţii adverse mai puţin frecvente (incidenţă Ł 1%) au fost rash, mialgie, durere toracică, uscăciunea gurii, dispepsie, nervozitate, somnolenţă, bronşită, sinuzită, frisoane, eructaţii, crampe ale membrelor inferioare, infecţii ale tractului urinar, artralgie şi febră.

În cazuri izolate au fost observate anorexie, gastrită, creştere în greutate, depresie, prurit, tulburarea vederii şi a gustului, stomatită, transpiraţii, leucocitoză.

Totuşi, doar cefaleea, diareea, durerea abdominală, astenia, flatulenţa, rash-ul şi uscăciunea gurii au fost asociate cert cu administrarea de *Pariet*.

Experienţa în perioada post-marketing:

La pacienţii trataţi cu *Pariet* au fost rareori raportate eritem şi reacţii buloase care, de obicei, au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Trombocitopenia, neutropenia şi leucopenia au fost raportate rar.

Au mai fost raportate creşteri ale enzimelor hepatice.

**Supradozaj**

Simptome

Nu există experienţă privind supradozajul acut. Doze de până la 80 mg pe zi au fost bine tolerate.

Tratament

Nu se cunoaşte nici un antidot specific. Rabeprazol este legat în proporţie mare de proteinele plasmatice şi, de aceea, nu este uşor dializabil. Se va institui tratament simptomatic şi de susţinere.

**Proprietăţi farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică*: medicamente pentru tratamentul ulcerului peptic, inhibitori ai pompei protonice Cod ATC: A02B C04

Mecanism de acţiune:

Rabeprazol aparţine clasei compuşilor antisecretori, derivaţi de benzimidazol, care nu prezintă proprietăţi anticolinergice sau de antagonizare a receptorilor $H_2$, dar scad secreţia gastrică acidă prin inhibarea specifică a $H^+/K^+$-ATP-azei (pompa protonică). Efectul este dependent de doză şi duce la inhibarea secreţiei acide bazale şi stimulate, indiferent de stimul. Studii la animale de laborator au arătat că, după administrare, rabeprazol dispare rapid atât din plasmă cât şi din mucoasa gastrică. Ca bază slabă, rabeprazol este rapid absorbit la toate dozele şi se acumulează în mediul acid al celulelor parietale. Rabeprazol este transformat în

forma de sulfenamidă activă prin protonare şi, ca urmare, reacționează cu cisteinele disponibile de la nivelul pompei protonice.

**Activitate antisecretorie:**

După administrarea orală a unei doze de 20 mg rabeprazol, efectul antisecretor apare într-o oră, fiind maxim între 2-4 ore. Inhibarea secreției acide bazale şi stimulate prin alimente la 23 de ore după prima doză de rabeprazol este de 69%, respectiv 82%, iar durata inhibării este de până la 48 de ore. Efectul inhibitor al rabeprazol asupra secreției acide creşte uşor după administrarea repetată, într-o singură priză pe zi, atingând nivelul de echilibru după 3 zile. Când administrarea este întreruptă, activitatea secretorie se normalizează după 2 –3 zile.

*Helicobacter pylori* este asociat cu boala peptică acidă incluzând ulcerul duodenal şi ulcerul gastric. *H. pylori* este implicat ca factor major în dezvoltarea gastritei şi a ulcerului. Date recente sugerează, de asemenea, o legătură între prezența *H. pylori* şi carcinomul gastric.

*In vitro* s-a demonstrat că rabeprazolul are efect bactericid asupra *H. pylori*. Asocierea *Pariet* cu antimicrobiene determină creşterea frecvenței de vindecare a leziunilor mucoasei. Experiența din studiile clinice randomizate, în care s-au administrat 20 mg de rabeprazol, de două ori pe zi, în asociere cu două antibiotice, de exemplu claritromicina şi amoxicilina sau claritromicina şi metronidazol timp de 1 săptămână, au arătat că se ajunge la rate de eradicare a *H. pylori* de peste 80% la pacienții cu ulcere gastro-duodenale. Aşa cum era de aşteptat, a existat o tendință către o eradicare semnificativ mai mică la pacienții cu izolate de *H. pylori* rezistente la metronidazol administrat în doze uzuale şi o tendință de apariție a rezistenței secundare. Prin urmare, informația locală asupra prevalenței rezistenței şi indicațiile terapeutieă trebuie să ia în considerare alegerea unui regim adecvat pentru terapia de eradicare a *H. pylori*. Mai mult, la pacienții cu tulpini rezistente, potențialul dezvoltării rezistenței secundare la un agent antibacterian trebuie luat în considerare în alegerea unui nou regim terapeutic.

**Efecte asupraconcentrației plasmatice a gastrinei:**

În studiile clinice pacienții au fost tratați cu 10 sau 20 mg rabeprazol o dată pe zi, pe o durată de până la 43 luni. Concentrația plasmatică a gastrinei a crescut în timpul primelor 2 - 8 săptămâni, reflectând efectele inhibitorii asupra secreției acide, şi a rămas stabilă apoi pe toată durata tratamentului. Valorile gastrinemiei au revenit la nivelul anterior tratamentului în 1 - 2 săptămâni după întreruperea administrării rabeprazol.

Biopsii gastrice din antru şi fundul stomacului prelevate de la mai mult de 500 pacienți care au primit rabeprazol sau tratament comparativ până la 8 săptămâni, nu au arătat modificări ale celulelor enterocromafine, gastrită, atrofie gastrică, metaplazie intestinală sau distribuția infecției cu *H. pylori*.

La mai mult de 250 pacienți, care au primit tratament continuu 36 luni, nu au fost observate modificări semnificative.

**Alte efecte**

Nu au fost observate până în prezent efecte sistemice ale rabeprazol la nivelul SNC, aparatului cardiovascular şi aparatului respirator. Rabeprazol, administrat oral în doze de 20 mg pe zi, timp de 2 săptămâni, nu a avut nici un efect asupra funcției tiroidiene, a metabolismului carbohidraților sau a concentrațiilor plasmatice de calcitonină, cortizol, estrogeni, testosteron, prolactină, colecistokinină, secretină, glucagon, hormon de stimulare a foliculinei (FSH), hormon luteinizant (LH), renină, aldosteron sau somatotrop.

**Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

*Pariet* conţine rabeprazol sodic sub forma comprimatelor filmate gastrorezistente. Această formă farmaceutică este necesară deoarece rabeprazol sodic este acido-labil. Prin urmare, absorbţia rabeprazol începe numai după ce comprimatele sunt evacuate din stomac. Absorbţia este rapidă, concentraţia plasmatică maximă fiind atinsă la aproximativ 3,5 ore după administrarea dozei de 20 mg. Concentraţiile plasmatice maxime ($C_{max}$) şi aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (AUC) sunt lineare pentru intervalul de doză între 10 –40 mg. Biodisponibilitatea absolută după administrare orală a unei doze de 20 mg este de aproximativ 52%, în mare parte datorită metabolizării la primul pasaj. Biodisponibilitatea nu pare să crească după administrări repetate. La subiecţii sănătoşi, timpul de înjumătăţire plasmatică este de aproximativ o oră (0,7 - 1,5 ore) şi clearance-ul total este estimat a fi 283 ± 98 ml/min. Absorbţia rabeprazol nu este afectată nici de alimente şi nici de momentul administrării.

**Distribuţie**

Rabeprazol este legat în proporţie de aproximativ 97% de proteinele plasmatice.

**Metabolizare şi excreţie**

La oameni, tioeterul (M1) şi acidul carboxilic (M6) sunt principalii metaboliţi plasmatici; metaboliţii minori sulfon (M2), desmetiltieter (M4) şi acid mercapturic conjugat (M5) sunt prezenţi în concentraţii mai mici. Doar metabolitul desmetil (M3) are o uşoară activitate antisecretorie, dar acesta nu este prezent în plasmă.

Ca urmare a administrării unei singure doze de rabeprezol 20 mg marcate cu $C^{14}$, medicamentul nemodificat nu a fost excretat în urină. Aproximativ 90% din doză a fost eliminată în urină, în principal sub forma a doi metaboliţi: M5 şi M6, precum şi a încă doi metaboliţi necunoscuţi. Restul dozei a fost regăsită în fecale.

**Sex**

Nu există diferenţe semnificative ale parametrilor farmacocinetici la cele două sexe, după administrarea unei singure doze de 20 mg de rabeprazol.

**Insuficienţă renală**

La pacienţii cu insuficienţă renală cronică în stadiu terminal, necesitând hemodializă de întreţinere (clearance-ul creatininei Ł5 ml/min şi $1.73m^2$), farmacocinetica rabeprazol a fost foarte asemănătoare cu cea de la voluntarii sănătoşi. AUC şi $C_{max}$ la aceşti pacienţi au fost cu aproximativ 35% mai mici faţă de parametrii corespunzători la voluntarii sănătoşi. Timpul de înjumătăţire plasmatică al rabeprazol a fost de 0,82 ore la voluntarii sănătoşi, 0,95 ore la pacienţi în timpul hemodializei şi 3,6 ore post-dializă. Clearance-ul medicamentului la pacienţii cu afectare renală necesitând hemodializă de întreţinere a fost aproximativ dublu faţă de voluntarii sănătoşi.

**Insuficienţă hepatică**

În urma administrării unei singure doze de 20 mg rabeprazol la pacienţii cu insuficienţă hepatică cronică uşoară-medie, AUC s-a dublat şi timpul de înjumătăţire al rabeprazol a crescut de 2-3 ori în comparaţie cu voluntarii sănătoşi. Totuşi, în urma administrării unei doze zilnice de 20 mg timp de 7 zile, AUC a crescut doar de 1,5 ori şi $C_{max}$ doar de 1,2 ori. Timpul de înjumătăţire plasmatică al rabeprazol la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă a fost de 12,3 ore în comparaţie cu 2,1 ore la voluntarii sănătoşi. Răspunsul farmacodinamic (controlul pH-ului gastric) la cele două grupe a fost comparabil din punct de vedere clinic.

**Vârstnici**

Eliminarea rabeprazol a fost mai mică la vârstnici. Ca urmare a 7 zile de tratament cu 20 mg rabeprazol, AUC s-a dublat, $C_{max}$ a crescut cu 60% şi timpul de înjumătăţire plasmatică a crescut cu aproximativ 30% în comparaţie cu voluntarii tineri sănătoşi. Cu toate acestea, nu s-a observat acumulare de rabeprazol.

Polimorfismul CYP2C19

În urma administrării unei doze zilnice de 20 mg rabeprazol timp de 7 zile, metabolizatorii lenţi CYP2C19 aveau AUC şi timpul de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 1,9, respectiv de 1,6 ori mai mari faţă de metabolizatorii rapizi, în timp ce $C_{max}$ crescuse doar cu 40%.

Perioada de valabilitate

2 ani

Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se păstra la frigider sau congelator.

După deschidere, păstraţi medicamentul în ambalajul original (punga de aluminiu).

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:**

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,

Beerse, Belgia

NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

6044/03.04.2002

# *Instrucţia*
## pentru utilizarea medicală a preparatului

**FROMILID® 250 comprimate filmate a 250 mg**
**FROMJLID® 500 comprimate filmate a 500 mg**
**FROMILID® granule pentru suspensie orală 125mg/ml**
Claritromcină

**Compoziţie**

I comprimat filmat conţine 250 sau 500 mg. de claritromicină.

*Alte ingrediente:* celuloza microcristalină, hidroxipropil-metilceluloză, propilen glicol, amidon de porumb, talc, şiearat de Mg, siliciu anhidru coloidal, amidon pregelificat, polacrilat de potasiu, dioxid de titan, coloram chinolinic (E 104). 5 ml de suspensie (I seringa orală) conţin 125 mg de claritromicină. Alte ingrediente: carbomer, povidonă, ftalat de hidroxipropil metilceluloză, talc, ulei de ricină, gumă de santal, aromă de banane, sorbat de potasiu, acid citric, siliciu anhidru coloidal, dioxid de titan, sucrozi.

**Acţiune**

Claritromicina este un antibiotic semisintetic din grupul macrolidelor. Inhibă sinteza de proteine din celulele bacteriene. Efectul său principal este bacleriostatic; are, de asemenea, si efect bactericid. Microorganismele sensibile la claritromicini sunt: *Mycoptasma pneumoniae, Legionetla pneumophila, Clamydia trachomalis, C. pneumoniae, Unaplaana unafyticum*; microorganisme gram-pozitive (streptococi, stafilococi, *Lisleria monocytogenes, Corynebacierium spp.*); microorganisme gram-negative (*Haemophilus influeazae, H. Ducreyi, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Neisseria goaorrhoeae, N.meningitidis, Borrelia burgdorferi, Pasteureila multocida, Campylobacter spp., Helicobacter pylori*); unele microorganisme anaerobe (*Eubacterium spp.. Peplococcus spp, Propionibacterium spp.. Clostridium perfringens. Bacleroides malaninogenicus*), *Toxoplasma gondii* şi toate micobacteriile cu excepţia *M. tuberculosis.*

Claritromicina este rapid absorbită din tractul gastrointestinal. Alimentaţia încetineşte absorbţia, dar acest fapt nu afectează esenţial biodisponibilitatea clarilromicinei. Aproximativ 20% din claritromicina ingerată se metabolizează imediat în 14-hidroxiclaritromicina, produs ce exercită o acţiune puternică asupra *Haemophilta Influenzae*. Claritromicina pătrunde rapid în umori si ţesuturi, unde atinge concentraţii de 10 ori mai mari decât în serul sangvin. Timpul de înjumătăţire corespunzător a unei doze de 250 mg, este de 3-4 ore, iar pentru o doză de 500 mg, de 5-7 ore. Aproximativ 20-30% din claritromicina ingerată (40% pentru suspensie) este excretată sub formă nemodificată în urină, restul sub formă de metaboliţi.

### Indicaţii

Infecţii ale tractului respirator superior (faringoamigdalită, otită medie, sinuzită acută), infecţii ale tractului respirator inferior (bronşită acută, exacerbări acute ale bronşitei cronice, pneumonie comunitară şi pneumonie atipică), infecţii ale ţesuturilor cutanate şi subcutanate, infecţii cu micobacterii (complexul

*M. avium, M. kansasii. M. marinum, M. leprae*) pentru prevenirea acestor infecţii la pacienţii cu SEDA şi eradicarea *H.pylori* la pacienţii cu ulcer gastric sau duodenal (întotdeauna în asociere cu alte medicamente).

### Contraindicaţii

Hipersensibilitate la claritromicine şi la alte antibiotice macrolide. Întrucât medicamentul este în principal metabolizat în ficat, nu se va administra pacienţilor cu insuficienţă hepatică foarte severă. Claritromicina nu va fi administrată concomitent cu terfenadină, cisapridă, pimozidă sau astemizol.

### Precauţii

Există o rezistenţă încrucişată între antibioticele macrolide.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficiente hepatice uşoare, dacă funcţia renală este normală. Cu toate acestea, dozele vor fi reduse la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pacienţii cu porfirie vor evita tratamentul cu claritromicina. Nu se cunoaşte eficacitatea şi siguranţa folosirii claritromicinei la sugari sub 6 luni. Terapia cu antibiotice alterează flora intestinală normală, de aceea se poate produce suprainfectarea cu microorganisme rezistente, în caz de diaree severă şi persistentă, care poate fi un indiciu al colitei pseudomembranoase, se va întrerupe tratamentul şi se va consulta medicul.

### Sarcini şi alăptare

Riscul nu poate fi exclus, in consecinţă, claritromicina se poate administra în timpul sarcinii numai dacă potenţialul beneficiu justifică potenţialul risc pentru făt. Se va întrerupe alăptarea in timpul tratamentului. Efecte asupra capacităţii de a şofa şi de a opera utilaje. Acest medicament nu afectează capacitatea pacientului de a şofa şi de a opera utilaje.

### Interacţiuni

Claritromicina se metabolizează în ficat, unde poate inhiba complexul enzimatic citocrom P-450. Concentraţiile serice ale medicamentelor metabolizate prin acest sistem pot creşte în timpul tratamentului concomitent cu claritromicină şi se pot produce efecte secundare. Deci, terfenadina, cisapridă, pimozidă şi astemizolul nu se vor administra concurent cu claritromicină. Se recomandă măsurarea concentraţiilor serice la carbamazepină, teofilină triazolam, midazolam, ciclosporină, tacrolim,

digoxină, lovastatin, fenitoin, simvastatin şi alcaloizi de secară cornuţă la administrarea concomitentă cu claritromicină.

Timpul de protrombini trebuie verificat în repetate rânduri la pacienţii care iau claritromicină si warfarină sau alte anticoagulante orale concomitent.

Administrarea concomitentă de claritromicina şi zidovudini duce la reducerea absorbţiei celei din urmă.

Coadministrarea ritonavir cu claritromicină conduce la creşterea semnificativă a nivelului seric al claritromicinei şi reducerea semnificativă a nivelului seric a metabolitului său, 14 - hidroxiclaritromicină.

**Doze şi mod de administrare**

Comprimatele nu se vor sfărâma. Se vor înghiţi întregi cu puţin lichid.

*Adulţii şi copiii peste 12 ani* primesc, în mod normal, 250 mg la fiecare 12 ore. Pentru tratamentul sinuzitei şi al infecţiilor severe şi în cazul în care agentul patogen este *Haemophilus influenzae*, se administrează câte 500 mg la fiecare 12 ore. Pentru eradicarea H. pylori, se recomandă de la 250 la 500 mg de 2 ori pe zi, de obicei timp de 7 zile în asociere cu alte medicamente.

*Copiii sub 12 ani* vor primi suspensie 15 mg/kg greutate corporală în 2 prize. Se recomandă să bea puţin lichid după administrarea suspensiei. Suspensia conţine granule fine, care nu se vor mesteca, deoarece au un gust amar. Seringa pentru administrare însoţeşte ambalajul medicamentului, l seringă plină cu 5 ml suspensie conţine 125 mg de claritromicină. Clătiţi seringa cu apă după fiecare utilizare. Doza pediatrică se bazează pe greutatea corporală.

Tabelul de mai jos oferă indicaţii de dozare:

| Greutatea corporală | Doză în ml. (seringă) | Doza în mg. |
|---|---|---|
| 8 kg | 2.5 ml. ( 1/2) în 2 prize | 62,5 mg |
| 16 kg | 5 ml. (1) în 2 prize | 125 mg |
| 24 kg | 7,5 ml. ( 1/2) în 2 prize | 187,5 mg |
| 33 kg | 10 ml. (2) în 2 prize | 250 mg |

Tratamentul durează de obicei între 7-14 zile.

Pentru tratament şi prevenirea contaminării cu *Mycobacterium avium complex* se vor administra 500 mg. la fiecare 12 ore. Doza poate fi mărita. Doza zilnică maximă este de 2 g. Copiii vor primi 15 mg/kg corp în 2 prize. Dozele nu pot fi mai mari de 500 mg la fiecare 12 ore. Doza zilnică pediatrică maximă este de l g. Tratamentul infecţiei cu *Mycobacterium avium complex* este de lungă durată.

*În insuficientă renală*, dacă clearance-ul pentru creatinină este sub 0,5 ml/s (30 ml/min) sau creatinina serică este peste 290 (mu)mol/l (3,3 mg/100 ml), se recomandă înjumătăţirea dozei sau dublarea intervalului de administare.

**Prepararea suspensiei**

Suspensia se reconstituie cu 42 ml de apă.

Agitaţi flaconul pentru a mobiliza granulele. Adăugaţi aproximativ 1/4 din volumul de apă şi agitaţi cu putere pentru a dizolva granulele. Adăugaţi restul de apă şi agitaţi bine din nou. Suspensia trebuie să atingă linia marcată a flaconului.

**Supradozare**

Supradozarea se soldează de obicei cu vomă si dureri abdominale, cefalee şi confuzie. În caz de ingestie a unei cantităţi mărite de medicament, consultaţi medicul.

**Efecte secundare**

Efectele secundare sunt: greaţă, vomă, diaree si durere abdominală. În caz de diaree severă şi prelungită, trebuie excluşi colita pseudomenbranoasă, care poate surveni în unele cazuri. Mai pot apărea stomatită, glosită, cefalee. reacţii de hipersensibilitate (urticarie, şoc anafilactic, foarte rar sindromul Stevens-Johnson), modificări tranzitorii ale simţitului gustativ, reacţii SNC la unii pacienţi (vertij, stări de confuzie, senzaţie de teamă, insomnie). Efectele secundare sunt blânde la majoritatea pacienţilor. Foarte rar apare o creştere a activităţii enzimelor hepatice şi icter colestatic. Dacă observaţi apariţia efectelor secundare, consultaţi medicul.

**Depozitare şi termen de valabilitate**

A nu se folosi după data de expirare înscrisă pe ambalaj. A se păstra la temperatura de maxim 25°C. A se feri de umiditate. A se păstra granulele pentru suspensie orală la o temperatură de maxim 30° C.

Suspensia preparată este utilizabilă timp de 14 zile la o temperatură de maxim 25° C, ferită de lumină.

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

**Indicaţii de prescriere**

Numai pe bază de prescripţie medicala.

**Mod de prezentare**

14 comprimate filmate a 250 mg.
14 comprimate filmate a 500 mg.
granule pentru de 60 ml. suspensie orală cu 125 mg/5 ml.

**Producător**

Krka, d.d.. Novo mesto. Slovenia

# *Instrucţia*
## pentru utilizarea medicală a preparatului
## *Flemoxin Solutab*
### Tablete dispersabile a 125, 250 şi 500 mg
### Instrucţiuni pentru pacient

Citirea acestui prospect este foarte importantă, chiar dacă anterior aţi mai utilizat Flemoxin Solutab tablete dispersabile, deoarece informaţiile se reactualizează periodic

**Ce este şi cum acţionează Flemoxin Solutab tablete dispersabile?**

*Compoziţie*
Flemoxin Solutab tablete dispersabile conţine ca ingredient activ 125, 250 şi 500 mg amoxicilină trihidrat.

*Care este forma de prezentare?*
Flemoxin Solutab tablete dispersabile este o tabletă de formă ovală avînd o linie despărţitoare. Tabletele au următoarele coduri: 181 (125 mg), 182 (250 mg) şi gbr 184 (500 mg). Tabletele sunt ambalate în folii a cîte 5. Patru folii sunt ambalate într-o cutie galben-sur-albă inscripţionată Flemoxin Solutab.

*Cum acţionează Flemoxin Solutab tablete dispersabile?*
Flemoxin Solutab tablete dispersabile conţine amoxicilină, antibiotic din grupul penicilinelor.
Chiar dacă simptomele (de exemplu febra) dispar în cîteva zile, tratamentul trebuie continuat conform prescripţiei. Dacă peste cîteva zile nu v-aţi simţit mai bine, adresaţi-vă medicului.

*Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:*
Flemoxin Solutab tablete dispersabile a fost înregistrat şi este produs de către Yamanouchi Europe B.V., Leiderdorp, Olanda.

**În ce afecţiuni poate fi folosit Flemoxin Solutab tablete dispersabile?**
Flemoxin Solutab tablete dispersabile este folosit în tratamenul infecţiilor aparatului respirator, genito-urinar, digestiv, în infecţii ale ochiului, nasului şi gîtului, unele maladii venerice, precum şi în toate infecţiile cauzate de bacterii sensibile la amoxicilină.

**Ce trebuie să ştiţi înainte de a utiliza Flemoxin Solutab tablete dispersabile?**

*Cînd nu trebuie folosit Flemoxin Solutab tablete dispersabile?*
Flemoxin Solutab tablete dispersabile nu trebuie folosit în cazul

sensibilității la peniciline. De asemenea, nu se recomandă Flemoxin Solutab tablete dispersabile dacă aveți boala Pfeiffer sau limfoleucoză.

*Precauții în utilizare*

În cazul în care după administrarea de Flemoxin Solutab tablete dispersabile apar erupții cutanate, febră sau dureri la nivelul gîtului și limbii, care ar putea sugera sensibilitate la Flemoxin, se recomandă consultarea medicului în vederea stabilirii conduitei terapeutice ulterioare. Este recomandabil să informați medicul asupra oricăror simptome apărute după inițierea tratamentului care nu dispar în maxim 1-2 zile. Pacienții cu hipersensibilitate la cefalosporine pot avea și hipersensibilitate la peniciline.

*Interacțiuni*

Acțiunea Flemoxin Solutab tablete dispersabile poate fi influențată în cazul terapiilor asociate.

Este recomandabilă informarea medicului despre alte tratamente în derulare înainte de începerea tratamentului cu Flemoxin Solutab tablete dispersabile.

*Folosirea în timpul sarcinii și alăptării*

Flemoxin Solutab tablete dispersabile poate fi utilizat în timpul sarcinii și nu prezintă pericol pentru făt dacă se urmează indicațiile medicului. O mică cantitate de Flemoxin poate să se excreteze cu laptele matern. Pentru nou-născuți acesta este un risc nesemnificativ, în afara posibilității sensibilizării la preparat.

*Influența asupra abilității de a conduce și exploata vehicule sau utilaje*:

Flemoxin Solutab nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

*Alte precauții în utilizare*

Flemoxin Solutab tablete dispersabile nu conține lactoză, zahăr sau gluten.

**Instrucțiuni de utilizare a Flemoxin Solutab tablete dispersabile**

*Mod de administrare*

Flemoxin Solutab poate fi administrat până, în timpul, și după masă.

Sunt diferite modalități de administrare a Flemoxin Solutab:

- Tableta dispersabilă poate fi înghițită ca atare cu puțin lichid.
- Tableta dispersabilă poate fi mestecată, apoi înghițită cu puțin lichid.
- Tableta dispersabilă poate fi dizolvată într-o lingură cu apă și băută.
- Tableta dispersabilă poate fi dizolvată într-o 1/3 de pahar cu apă, amestecată bine și băută.

Soluția are gust dulce de caise. Dozaj obișnuit pentru maturi și copii peste 10 ani – 1-1,5 g pe zi (1 tabletă 500 mg 2-3 ori pe zi). Pentru copii de 5-10 ani – 0,5-0,75 g pe zi (1 tabletă 250 mg 2-3 ori pe zi, pentru copii

cu vârsta de la 2 la 5 ani – 0,25-0,375 g (1 tabletă 125 mg 2-3 ori pe zi). Pentru copiii mai mici de 2 ani dozajul se determină conform masei corporale, doza fiind de 30 mg/kg greutate. În infecţii grave şi complicate doza preparatului poate fi mărită. Cura obişnuită de tratament – 5-10 zile. Este necesar de urmat întreaga cură de tratament.

**Ce trebuie de făcut, dacă aţi administrat o doză mare de Flemoxin Solutab?**

În cazul în care v-aţi administrat Flemoxin Solutab tablete dispersabile peste doza prescrisă de medic, aceasta nu va provoca simptoame importante. Totuşi, ar putea apărea dereglări gastro-intestinale, cum ar fi: greţuri, vomă, diaree. În aceste cazuri este recomandată consultarea medicului.

**Ce trebuie de făcut, dacă aţi uitat să vă administraţi la timp preparatul?**

În cazul în care aţi uitat să vă administraţi la timp Flemoxin Solutab tablete dispersabile, doza trebuie totuşi administrată. Dacă aţi descoperit aceasta înainte de administrarea dozei următoare, nu este recomandabil să administraţi doză dublă în vederea recuperării dozei pierdute. Continuaţi cura obişnuită de tratament.

**Efecte secundare**

Uneori pot apărea efecte gastrointestinale trecătoare (greţuri, vărsături, diaree).

În cazul erupţiilor cutanate şi al altor reacţii de hipersensibilizare se recomandă consultarea medicului.

**Mod de păstrare**

Păstrarea se face la temperatura camerei (15-25°C) în ambalajul original.

A nu se utiliza după termenul de valabilitate inscripţionat pe ambalaj.

A nu se lăsa la îndemâna copiilor!

**Recomandări generale**

– Acest medicament v-a fost prescris de medic. Ca urmare trebuie să respectaţi strict indicaţiile acestuia.

– Nu utilizaţi medicamente primite de la alţi bolnavi şi nu oferiţi medicamentul altui bolnav.

– Asiguraţi-vă întotdeauna că folosiţi medicamentul corespunzător.

– Asiguraţi-vă asupra termenului de valabilitate al produsului la data administrării.

– În caz de reclamaţii, ataşaţi numărul lotului inscripţionat pe ambalajul original.

P.S. Flemoxin se absoarbe mai bine decât amoxicilina în capsule: 93% faţă de 70%. Astfel cantitatea de antibiotic ce influenţează flora intestinală normală scade de circa 4 ori – de la 30 la 7 procente; scade riscul de disbacterioze. Un avantaj important al Flemoxinei în terapia antihelicobacteriană este influenţa sa asupra acestei bacterii de acum în stomac, pătrunzând în regiunea submucoasă a acestuia, deoarece spre deosebire de amoxicilina în capsule, Flemoxin Solutab se dispersează în stomac. Nu mai puţin importantă este calitatea impecabilă a Flemoxinei, forma Solutab fiind patentată şi produsă numai de firma Yamanouchi la nivel mondial.

# *Instrucţia*

## pentru utilizarea medicală a preparatului

**MOTILIUM**, ***tablete***

domperidonum

**Prezentare farmaceutică:** Motilium conţine ca ingredient activ domperidon, un gastrocinetic şi antivomitiv sintetic pentru uz oral. Motilium se prezintă sub formă de tablete (10 mg). O tabletă conţine 10 mg domperidon. Alte ingrediente sunt: lactoză, zaharină sodată, celuloză microcristalină, făină de cartofi pregelatinizată, polividonă, stearat de magneziu, ulei vegetal hidrogenat, lauril sulfat de sodiu, hypromeloză (formula F 42).

**Farmacologie:** Domperidon este un antagonist al dopaminei cu proprietăţi antiemetice similare celor ale metoclopramidului şi ale unor anumite medicamente neuroleptice. Spre deosebire de acestea totuşi, domperidonul nu traversează bariera hematoencefalică. La pacienţii ce folosesc domperidon, în special adulţi, efectele extrapiramidale sunt foarte rare, dar domperidonul provoacă eliberarea de prolactină din glandele pituitare. Efectul antiemetic se poate datora unei combinaţii a efectelor periferice (gastrocinetice) şi antagonismului receptorilor dopaminei în zona chemoreceptorilor vizaţi, care se află în afara barierei hematoencefalice, în „area postrema". Studiile pe animale, împreună cu concentraţiile scăzute găsite în creier, indică un efect periferic predominant al domperidonului asupra receptorilor dopaminei. Studiile pe oameni au arătat că domperidonul administrat pe cale orală măreşte durata contracţiilor antrale şi duodenale, grăbeşte evacuarea gastrică a lichidelor şi semisolidelor la subiecţii sănătoşi, a solidelor la pacienţii la care evacuarea întârzie şi măreşte presiunea sfincterului esofagian inferior la subiecţii sănătosi. Nu are efect asupra secreţiei gastrice.

**Metabolism şi farmacocinetică:** Pe subiecţi nemâncaţi domperidon este rapid absorbit după administrare orală, cu vârful concentraţiei plasmatice după aproximativ o oră. Eficacitatea minimă absolută a domperidonului oral (aprox. 15%) se datorează unui metabolism extensiv în peretele intestinal şi în ficat. Deşi eficacitatea domperidonului este mărită la subiecţii normali dacă este luat după masă, pacienţii cu probleme gastrointestinale trebuie să ia domperidon cu 15 - 30 de minute înainte de masă. Aciditatea gastrică scăzută slăbeşte absorbţia domperidonului. Eficacitatea orală este scăzută de administrarea anterioară a cimetidinei sau a bicarbonatului de sodiu. Timpul absorbţiei maxime este uşor întârziat şi AUC oarecum mărit când medicamentul este administrat oral după masă. Domperidonul oral nu pare să se acumuleze sau să inducă propriul metabolism; un nivel plasmatic de vârf, după 90 de minute, de 21 ng/ml după 2 săptămâni de administrare orală a 30 mg pe zi a fost aproximativ acelaşi cu cel de 18 ng/ml după prima doză. Domperidon este legat în

proporție de 91 - 93% de proteinele plasmatice. Studii de distribuție pe animale, cu medicamente marcate radioactiv, au arătat o distribuție largă în țesuturi, dar o concentrație scăzută în creier. Cantități foarte mici de medicament traversează placenta la șobolani. Concentrația domperidonului în laptele matern la femei este de 4 ori mai mică decât concentratiile plasmatice corespunzătoare. Domperidon suferă o metabolizare hepatică rapidă și extensivă prin hidroxilare si N-dezalchilare. Excrețiile urinare și fecale reprezintă 31, respectiv 66% din doza orală. Proporția medicamentului nemodificat excretat este mică (10% ca excreție fecală si aproximativ 1% ca excreție urinară). Timpul de înjumătățire în plasmă după o singură doză orală este de 7 - 9 ore la subiecții sănătoși dar este prelungită la pacienții cu insuficiență renală severă.

**Indicații:** Simptomul dispeptic complex care este adesea asociat cu golire gastrică întârziată, reflux gastroesofagian și esofagite: senzație de distensie epigastrică și abdominală, dureri la nivelul abdomenului superior; borborisme, eructații, flatulență; greață și vomă; arsuri cu sau fără regurgitarea conținutului gastric în gură. Greață și vomă de origine funcțională, organică, infecțioasă sau dietetică, ori indusă de radioterapie sau medicație. O indicație specifică este greața și voma provocate de agoniști ai dopominei, așa cum sunt cei folositi în boala Parkinson (l-dopa și bromcriptina).

**Contraindicații:** Motilium este contraindicat la pacienții cu o intoleranță cunoscută la medicament. Motilium nu trebuie folosit atunci când stimularea motilității gastrice poate fi periculoasă, de exemplu în prezența unei hemoragii gastrointestinale, obstrucție mecanică sau perforație. Motilium este de asemenea contraindicat la pacienții cu o tumoare pituitară ce eliberează prolactină (prolactinom).

**Precauții:** Când sunt folosite concomitent antiacide sau agenți antisecretori, acestea trebuie administrate după mese, și nu înainte de masă, respectiv nu simultan cu Motilium tablete sau suspensie. *Sugari:* Deoarece funcțiile metabolice și bariera hemato-encefalică nu sunt pe deplin dezvoltate în timpul primelor luni de viață, orice medicament trebuie dat sugarilor cu mare grijă și sub supravegherea medicului. Cum absența tipică a efectelor neurologice secundare ale Motiliumului se datorează în principal slabei penetrări a acestuia prin bariera hemato-encefalică, posibila apariție a unor astfel de efecte nu poate fi total exclusă la copiii sub 1 an. *Administrarea în disfuncții hepatice:* Deoarece domperidonul este metabolizat în principal de ficat, Motilium trebuie folosit cu precauție la pacienții cu disfuncții hepatice. *Administrarea în disfuncții renale:* La pacienții cu insuficiență renală severă (creatinină > 6 mg/100ml, adică > 0,6mmol/l), timpul de înjumătățire a domperidonului a crescut de la 7.4 la 20.8 ore, dar nivelele plasmatice ale medicamentului au fost mai scazute decât la voluntarii sănătoși. Cum foarte putin din medicamentul nemo-

dificat este excretat pe cale renală, este puţin probabil că doza unei singure administrări să necesite ajustări la pacienţii cu insuficienţă renală. Totuşi, în cazul administrărilor repetate, frecvenţa dozării trebuie redusă la o dată sau de două ori pe zi, în funcţie de severitatea afecţiunii, eventual mai puţin. Pacienţii sub terapie prelungită trebuie consultaţi regulat.

**Interacţiuni:** Administrarea concomitentă de medicamente anticolinergice poate antagoniza efectul anti-dispeptic al Motiliumului. Medicamentele antisecretoare şi antiacide nu trebuie administrate simultan cu Motilium tablete şi suspensie, deoarece ele îi diminuează eficacitatea orală. (vezi "Precauţii"). Teoretic, cum Motilium are efecte gastrocinetice, ar putea influenţa absorbţia medicamentelor concomitent administrate oral, în special cele cu absorţie specifică. Totuşi, la pacienţii care folosesc deja paracetamol sau digoxin, administrarea concomitentă a domperidonului nu influenţează nivelele plasmatice ale acestor medicamente. Motilium poate fi asociat cuw: neuroleptice, a căror acţiune nu o potenţează, agonişti dopaminergici (bromocriptine, L-dopa), ale căror efecte periferice secundare nedorite, ca dereglări digestive, greaţă sau vomă se anulează fără a interacţiona cu proprietăţile lor centrale.

**Sarcină şi alăptare:** *Sarcina*: Domperidonul administrat animalelor în doze de până la 160 mg/kg corp/zi nu a produs efecte teratogene. Totuşi, ca majoritatea medicamentelor, Motilium trebuie folosit numai în primul trimestru al sarcinii, şi aceasta doar dacă este justificat de beneficiul terapeutic anticipat. Până în prezent, nu s-a evidenţiat nici o creştere a riscului de malformaţii la oameni. *Alăptare*: Medicamentul este excretat în laptele şobolanilor (în special ca metaboliţi: concentraţia maximă de 40 şi respectiv 800 ng/ml după administrarea orală şi i.v. 2,5 mg/kg corp). La femei, concentraţia de domperidon în lapte este de 4 ori mai scazută decât concentraţia plasmatică corespunzătoare. Nu se ştie dacă este periculos pentru noul născut. Deci, nu este recomandat ca mamele ce folosesc Motilium să alăpteze, decât dacă beneficiile anticipate depăşesc riscul potenţial.

**Efecte asupra conducătorilor auto si asupra celor care folosesc diferite aparate de precizie:** Motilium nu afectează capacitatea de concentrare.

**Dozaj şi administrare:** *Dispepsie cronică* (în special administrare orală). *Adulţi:* 10 mg de 3 ori pe zi, cu 15 - 30 de minute înainte de mese şi, dacă este necesar, încă una înainte de culcare. *Copii:* suspensie orală: 2, 5 ml per 10 kg corp, de trei ori pe zi înainte de mese şi, dacă este necesar, încă o dată seara. Când rezultatele nu sunt satisfăcătoare, dozajul de mai sus poate fi dublat la adulţi şi la copii peste un an. *Stări acute şi subacute* (în special greaţă şi vomă): *Adulţi:* oral 20 mg (2 tablete) de 3 - 4 ori pe zi înainte de mese şi înainte de culcare;. *Copii:* oral: 5 mg per 10 kg corp, de 3 - 4 ori pe zi înainte de mese şi înainte de culcare;

*Observaţii:* Motilium oral se recomandă a fi administrat înainte de mese. Dacă este luat după mese, absorţia medicamentului este oarecum intârziată. Tabletele nu sunt pentru copii sub 5 ani. *La pacienţii cu insuficienţă renală*, frecvenţa administrării trebuie redusă (vezi "Precauţii").

**Reacţii adverse:** Effectible secundare sunt rare; excepţional, au fost raportate crampe intestinale tranzitorii. Fenomenele extrapiramidale sunt rare la copii şi excepţionale la adulţi; acestea încetează spontan şi complet de îndată ce tratamentul este întrerupt. Cum glanda pituitară este localizată în afara barierei hemato-encefalice. Motilium poate induce o creştere a nivelului plasmatic al prolactinei. În cazuri rare, această hiperprolactinemie poate da naştere la fenomene neuro-endocrinologice ca galactoree şi ginecomastie. Când bariera hemato-encefalică este imatură (ca la "bebeluşi") sau slăbită, posibilitatea apariţiei unor efecte secundare neurologice nu poate fi exclusă în totalitate. Au mai fost de asemenea raportate rare cazuri de reacţii alergice (mâncărimi sau urticarie).

**Supradozare:** Simptomele supradozării pot include somnolenţă, dezorientare şi reacţii extrapiramidale, mai ales la copii. Medicamentele anticolinergice, antiparkinson sau antihistaminicele cu proprietăţi anticolinergice pot fi folositoare in controlarea reacţiilor extrapiramidale. Nu există un antidot specific pentru domperidon. În cazul unei supradozări poate fi folositoare administrarea unui cărbune activat. Se recomandă supravegherea atentă a pacientului.

**Formă de prezentare:** 10 şi 30 de tablete conţin 10 mg domperidon;

**Condiţii de depozitare:** Depozitare la temperaturi între 15 - 30 grade Celsius.

**Producător:** Janssen Pharmaceutica

# *Instrucția*
# pentru utilizarea medicală a preparatului *De-NOL* (Yamanouchi Europe B.V. Olanda)

**Denumirea internațională nepatentată**: trikaliu dicitrat de bismut

**Particularități farmacologice**: De-NOL manifestă efect citoprotector la nivelul mucoasei gastrice prin formarea unei pelicule la suprafața mucoasei, în special lezate, stimularea secreției de mucus, sintezei de prostaglandine $E_2$. Preparatul inhibă activitatea pepsinei și a bacteriilor *Helicobacter Pylori*, microorganismului responsabil de recidivele ulcerului gastric și gastrita cronică. Nimicirea acestei bacterii normalizează morfologia mucoasei gastrice și favorizează o remisie prelungită a bolii ulceroase după tratament.

**Indicații:** Ulcerul gastric și duodenal, gastro-duodenita în fazele ei acute.

**Utilizare terapeutică:** Cîte 120 mg cu 30 min înainte de dejun, prînz, cină și înainte de somn, sau cîte 240 mg de 2 ori pe zi cu 30 min înainte sau cu 2 ore după ingerarea hrănii. Pentru eradicarea *Helicobacter Pylori* De-NOL poate fi asociat cu alte preparate antibacteriene. Pot fi utilizate următoarele scheme:

De-NOL 120 mg de 4 ori pe zi + metronidazol 250 mg de 4 ori pe zi + amoxicilină 250 mg de 4 ori pe zi pe parcursul a 10 zile.

În caz de intoleranță la amoxicilină – De-NOL 120 mg de 4 ori pe zi + metronidazol 250 mg de 4 ori pe zi + tetraciclină 500 mg de 3 ori pe zi pe parcursul a 10 zile.

**Supradozare:** Ataxie, encefalopatie reversibilă, osteodistrofie. În administratrea de durată (peste 2 ani) s-au observat parestezii, insomnie și slăbirea memoriei. *Tratament*: Lavaj gastric, laxative osmotice, hidratare, agenți chelatori.

**Efecte adverse:** grețuri, vărsături, constipație, reacții alergice cutanate. Tratamentul îndelungat, în special cu doze mari, poate conduce la encefalopatie. Preparatul colorează masele fecale în negru.

**Contraindicații:** Insuficiența renală severă. Sarcina și lactația.

**Interacțiuni:** Antiacidele administrate simultan cu De-NOL îi reduc considerabil eficacitatea. Alte preparate cu bismut îi pot crește toxicitatea. De-Nol reduce eficacitatea tetraciclinei administrate simultan. Crește efectul altor antiulceroase.

**Precauții:** Dacă administrarea antacidelor este necesară, acestea

trebuiesc ingerate cu 30 min pînă la sau 30 min după ele. De asemenea şi produsele lactate, deoarece sucul gastric este necesar pentru formarea peliculei protectoare.

**Prezentare:** pastile cîte 120 mg N 112.

**Termen de valabilitate:** 4 ani

**Condiții de conservare:** Temperatura 15-25°C

**Statutul legal:** Cu prescripție medicală